

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 133

LES ARRHÉNOBLASTOMES

(TUMEURS MASCULINISANTES DE L'OVAIRE)

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 24 juillet 1939

PAR

Maurice ROUAN

Élève du Service de Santé de la Marine

· Né à TUNIS (Tunisie), le 8 décembre 1913

Examineurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur *Président.*

JEANNENEY, professeur } *Juges.*

CHARRIER, agrégé }

DE GRAILLY, agrégé }

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1939

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 133

LES ARRHÉNOBLASTOMES

(TUMEURS MASCULINISANTES DE L'OVAIRE)

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 24 juillet 1939

PAR

Maurice ROUAN

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à TUNIS (Tunisie), le 8 décembre 1913

Examineurs de la Thèse	{	MM. DAMADE, professeur	Président.
		JEANNENEY, professeur	Juges.
		CHARRIER, agrégé	
		DE GRAILLY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique ..	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales...	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOËUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique...	WANGERMEZ.
Anatomie	VHLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).



AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
Physiologie	N.	id.	MASSÉ.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	DARGET.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	N.
id.	DE GRAILLY.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	FONTAN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DERVILLE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	N.	Physique médicale	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut que ..	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.

N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FIANCÉE

MEIS ET AMICIS

A MES CAMARADES DE LA PROMOTION « LE DANTEC »

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY

*Médecin des Hôpitaux,
Chef des Travaux d'Anatomie pathologique.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

A MES JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

EXTERNAT :

1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR WANGERMEZ.
MONSIEUR LE DOCTEUR LEFÈVRE.
1937. MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET.
1938. MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMADE.
MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX.

INTERNAT PROVISOIRE :

1939. MONSIEUR LE DOCTEUR SECOUSSE.
MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIP.
-

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

^{MR} MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DAMADE

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.*

Nous n'oublierons pas le bienveillant
accueil qu'il a bien voulu toujours nous
réserver et nous le remercions du grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant
de présider notre thèse.

LES ARRHÉNOBLASTOMES

(TUMEURS MASCULINISANTES DE L'OVAIRE)

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

AVANT-PROPOS

Au mois de janvier 1939, notre Maître, le Professeur R. Damade, voulait bien nous confier, pour en faire le sujet de notre thèse, la question des « arrhénoblastomes » :

Sans doute, M. le professeur R. Damade aurait-il souhaité, dans ce travail, un développement plus complet du chapitre consacré à l'anatomie pathologique : il n'en est pas ainsi, et nous le prions encore, ici, de vouloir bien nous en excuser.

Pour nous dérober à un reproche pourtant justifié, nous invoquerons avant tout, et c'est là la plus grande lacune de notre modeste travail, l'absence d'observation personnelle ou même d'observation empruntée à la littérature médico-chirurgicale de notre centre universitaire. Nous verrons plus loin comment il y a lieu d'être plus réservé à cet égard et comment nous nous permettons de proposer rétrospectivement un diagnostic d'arrhénoblastome chez une malade de M. le professeur Jeanneney, malade dont les troubles avaient été groupés sous l'étiquette de « virilisme polyglandulaire ».

Nous en avons été réduit entièrement, ou peu s'en faut, à

une compilation bibliographique, à des sources pour la plupart étrangères.

Sans crainte de nous tromper, nous pouvons affirmer qu'une seule observation de tumeur masculinisante de l'ovaire a été publiée en France, par un chirurgien français, avec le diagnostic officiel d'arrhénoblastome.

C'est ce qui nous a permis d'avoir recours, pour suppléer à la pauvreté de nos connaissances des langues étrangères, à la compétence et au talent de plusieurs de nos camarades : Mlle M. J. Maeso; MM. Guérin, Ployé, Otfer et Philibert, enfin, notre fiancée, qui voudra bien nous pardonner de l'avoir mise, de par sa collaboration, au courant de certains détails très prosaïques de la physiologie féminine.

Que tous veuillent bien trouver ici l'expression de ma bien vive reconnaissance.

INTRODUCTION — HISTORIQUE

En dehors des cas d'observation courante qui nous montrent des femmes, au déclin d'une vie physiologiquement et psychologiquement féminine, se parer d'une ombre velue sur un menton jusque-là imberbe, l'apparition de caractères sexuels secondaires mâles chez des femmes encore jeunes et jusqu'alors normales a toujours su exciter la curiosité foraine du grand public, mais plus encore la curiosité scientifique des biologistes et des médecins.

C'est déjà au début de ce siècle que l'activité fonctionnelle de l'hyperplasie du cortex surrénalien fut démontrée par les travaux de Bulloch et Sequeira (1905), et par ceux de Apert (1910), qui surent mettre en évidence l'action virilisante du cortico-surrénalome.

Aussi est-on resté, pendant plus d'un quart de siècle, dans cette hypothèse qui voulait que soient atteintes d'une tumeur de la cortico-surrénale les femmes qui, au cours de leur vie génitale, présentaient, dans leur comportement morphologique et psychique, des modifications dans le sens masculin.

Beaucoup moins nombreux étaient les cas de virilisation que l'on retenait comme devant être la conséquence d'une lésion hypophysaire (Eixner et Hochnegg, 1908) : lésions des cellules éosinophiles ou adénomes basophiles.

C'est le grand mérite de *Robert Meyer* d'avoir attiré notre attention, en 1930, sur certains néoplasmes ovariens qui, à cause de leur sécrétion hormonale, deviennent de véritables glandes sexuelles secondaires, prenant le pas, au point de vue fonctionnel, sur la glande sexuelle normale, tellement leur activité endocrine est importante.

Cette notion d'activité sécrétante de l'arrhénoblastome

vient faire ranger celui-ci dans le groupe des néoplasmes fonctionnels des glandes endocrines, « véritables expériences réalisées par la nature », comme le dit Varangot, « vérifiant et confirmant les acquisitions des physiologistes ».

Mais à l'encontre de la plupart de ces néoplasmes fonctionnels qui ont pour effet d'accroître dans le même sens les propriétés physiologiques du parenchyme dont ils dérivent (hypoglycémie des însulomes langerhansiens, hypertension des paragangliomes surrénaux, ostéose parathyroïdienne, etc.), l'arrhénoblastome, greffé dans le tissu ovarien, neutralise d'une part les propriétés sécrétantes de ce parenchyme (déféminisation) et d'autre part provoque, par l'apparition d'une hormone nouvelle, des signes cliniques bien spéciaux (masculinisation).

Ainsi la tumeur qui nous occupe s'oppose au néoplasme fonctionnel de l'ovaire décrit histologiquement par Meyer en 1915, et qui a fait l'objet de la très belle monographie de Varangot : *Les tumeurs de la granulosa* (1937), néoplasme de structure folliculoïde, développé aux dépens de la tunique interne du follicule de de Graaf et qui déclenche un syndrome « identique à celui que l'on peut provoquer expérimentalement, chez la femme ou l'animal castrés, par l'injection de grandes doses d'hormone oestrogène » (Varangot).

Cette double potentialité du tissu ovarien, de donner des tumeurs « féminisantes » (folliculome ou tumeur de la granulosa) ou des tumeurs « masculinisantes » (arrhénoblastome), peut s'expliquer, comme nous le verrons, par le développement embryologique de l'organe.

Disons en terminant que le terme d'arrhénoblastome⁽¹⁾, proposé par Robert Meyer lui-même en 1930, peut signifier étymologiquement (du grec « *arrhenos* » = *fort, puissant*, et, par extension, *viril*) : « tumeur donnant l'aspect mâle », ou

(1) D'autres termes ont été proposés : « *androblastome* » (Douay); « *andreio-blastome* » (Meyer) ou « *masculinome* » (Strassmann). Mais celui d'*arrhénoblastome* est généralement le seul employé aujourd'hui dans la littérature internationale.

bien : « tumeur prenant un aspect mâle », du point de vue histologique.

Après un aperçu étiologique sur la question, nous reproduirons, souvent *in extenso*, dix observations parmi celles qui nous semblent les plus instructives : elles sont, à l'exception de la cinquième et de la dixième, puisées dans des publications médicales étrangères. Nous en ferons la synthèse avec un chapitre consacré à la symptomatologie. Une étude anatomo-pathologique, un peu brève, nous fera comprendre les hypothèses pathogéniques qui ont été envisagées. Suivront : la physio-pathologie, l'évolution, le diagnostic et le traitement. Des conclusions, enfin, nous serviront de résumé à toutes ces notions.

•

CHAPITRE PREMIER

ETIOLOGIE

L'arrhénoblastome est une tumeur rare. La virilisation secondaire d'une femme pubère est un phénomène heureusement exceptionnel, et, si l'on songe que bon nombre de ces transformations reste la conséquence d'une hyperplasie de la cortico-surrénale, on voit que le cadre de celles qui sont dues à des tumeurs masculinisantes de l'ovaire rétrécit singulièrement. Encore faut-il, pour juger à bon escient de la fréquence de l'affection qui nous occupe, se mettre d'accord sur la nature même de cette affection; et la variabilité importante des chiffres rencontrés dans nombre de statistiques tient justement au fait que certains auteurs se cantonnent par trop dans un domaine presque exclusivement anatomopathologique, précisément le plus flou, et, partant, le plus extensible.

Sur les 33 cas recueillis par Baldwin et Gafford (*Endocrinology*, mai 1936), on compte facilement 10 cas ne pouvant manifestement pas entrer dans le cadre des arrhénoblastomes, puisque, pour porter semblable diagnostic, les auteurs ne se sont contentés que de la présence d'une tumeur ovarienne d'aspect histologique se rapprochant plus ou moins de l'adénome tubulaire testiculaire de Pick, sans tenir compte de l'absence presque absolue de manifestations cliniques. En janvier 1938, Varangot, qui fait autorité en la matière,

déclare, dans une communication à la Société de gynécologie et d'obstétrique de Paris : « Un certain nombre d'auteurs ont décrit des syndromes de virilisme au cours de l'évolution de diverses tumeurs de l'ovaire : kystes dermoïdes, kystes mucoïdes, voire même tumeurs de la granulosa. Or, dans tous ces cas, le virilisme était discret et se limitait à une légère hypertrichose, et, fait plus important, il survécut à l'ablation de la tumeur.

» Virilisme pileaire et masculinisation ne sont pas synonymes.

» Actuellement, sauf erreur ou omission, trente-huit observations confirment, dans la littérature, la réalité de l'existence d'un syndrome de masculinisation consécutif à l'évolution d'une tumeur de l'ovaire. »

Mais un an plus tard, en janvier 1939, P. Brocq, dans une communication à l'Académie de Chirurgie, ne trouve qu'une trentaine d'observations authentiques dans la littérature étrangère.

Le souci de la précision ne nous arrêtera pas plus longtemps; retenons seulement ces deux chiffres, et nous ne nous tromperons pas beaucoup en disant qu'il existe près de 40 observations d'arrhénoblastomes authentiques. Mais retenons aussi qu'un seul cas a été publié en France (Lusuy, *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, janv. 1939). Le cas rapporté par Douay à la Société de Gynécologie et d'Obstétrique, en janvier 1938, avait été observé en Grèce par Hitzanidès. Enfin, sous le titre « A propos d'une observation de virilisme », M. le Professeur Jeanneney a publié, dans le *Journal de médecine de Bordeaux* de mars 1938, le cas d'une femme qui a présenté un syndrome de virilisme avec hirsutisme, chez laquelle il a été procédé à une ovariectomie droite pour tumeur solide de l'ovaire droit, qui a été suivie de guérison de son hirsutisme et d'amélioration de ses troubles psychiques.

L'âge de la femme intervient-il pour favoriser l'apparition

de l'arrhénoblastome ? Voici un pourcentage établi d'après les 33 cas publiés par Gafford et Baldwin :

De 15 à 20 ans : 7 cas (21 p. 100);

De 20 à 30 ans : 8 cas (24 p. 100);

De 30 à 40 ans : 9 cas (27 p. 100);

De 40 à 50 ans : 6 cas (18 p. 100);

De 50 à 60 ans : 1 cas (3 p. 100);

De 60 à 70 ans : 2 cas (6 p. 100).

On voit que l'arrhénoblastome apparaît surtout entre 20 et 40 ans, c'est-à-dire lorsque la femme est en pleine activité génitale. La gestation intervient peu, puisque, dans cette même statistique, les vierges, les nullipares et les multipares sont respectivement représentées par le même nombre de malades, ou peu s'en faut.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(CARMEN ESCOBAR PIRES, *Revista de Gynécologia e d'Obstetricia*, avril 1938.)

M... (M.), 22 ans, Brésilienne, célibataire, consulte le 3 novembre 1930. Réglée à 11 ans 1/2 pour la première fois, puis régulièrement tous les vingt-huit jours pendant quatre jours jusqu'à l'âge de 17 ans. A ce moment, aménorrhée subite de trois mois.

A cette phase de repos menstruel fait suite une phase de quatre mois de métrorragies, l'écoulement cataménial apparaissant deux fois par mois.

Après la huitième de ces manifestations, on entre dans une période d'aménorrhée complète et définitive.

Opothérapie ovarienne sans résultat.

A partir de ce moment, la malade commence à grossir, atteignant rapidement le poids de 84 kilos.

La voix devient rauque et grave.

Le corps se couvre de poils, principalement sur les régions faciale, thoracique et abdominale.

Au début, la malade s'épile consciencieusement, mais à la longue les séances deviennent chaque fois plus laborieuses; aussi a-t-elle recours à une pâte épilatoire.

Elle finit par se raser, car la figure est complètement envahie.

Apparition d'acné sur le visage, de céphalées et de bouffées de chaleur.

L'expression de son facies se modifie. Rupture de ses fiançailles; elle en perd 10 kilos.

La malade commence alors à ressentir de vagues douleurs dans

le bas-ventre, qu'elle attribue elle-même à la « souffrance de ses ovaires ».

Antécédents personnels, héréditaires et collatéraux. — Rien à signaler.

Examen physique. — Facies dur. Ton grave de la voix.

Eruption d'acné et teinte bleuâtre des téguments à cause de la barbe fraîchement rasée. L'examen montre que les poils recouvrent le menton et remontent jusqu'aux régions parotidiennes. Ils sont nombreux aussi sur la région sternale.

Au pubis, ils sont épais, durs et abondants, envahissant la partie inférieure de l'abdomen jusqu'à l'ombilic, formant ce triangle pileux propre au sexe masculin; ils descendent en outre sur les membres inférieurs, et principalement sur les cuisses.

Les seins sont développés mais flasques, avec suintement de colostrum au mamelon.

Abdomen fortement adipeux, laissant palper une tumeur arrondie qui arrive jusqu'à deux doigts au-dessus de l'ombilic, le bord inférieur se perdant dans le pelvis. Tumeur de consistance résistante, avec régions plus dures.

Examen gynécologique. — Hymen intact. Hypertrophie marquée du clitoris (2 centimètres).

Le toucher rectal permet de délimiter la tumeur.

Rien d'anormal dans les autres organes.

Pression artérielle : Mx, 13; Mn, 9.

Une radio ne révèle rien. Pensant à un séminome, on opère la malade.

Intervention. — Le 15 décembre 1930, à l'hôpital de Beneficencia Portuguesa.

Tumeur de l'ovaire gauche, grosse, lisse, brillante.

Salpingo-ovariectomie gauche et fermeture de la paroi en trois plans. Suites opératoires normales.

Le 12 janvier 1931 (vingt-sept jours après l'opération), apparition de règles abondantes et douloureuses.

Examen anatomo-pathologique :

1° Tumeur très polymorphe dans sa structure, présentant par places des zones très nettes de prolifération épithéliale et en d'autres des zones de prolifération sarcomateuse.

2° Constance impressionnante de cordons épithéliaux.

3° Entre les cordons, quelques grandes cellules à noyau central et à protoplasme très clair, sans doute parce qu'il s'agit de vacuoles ayant contenu des lipoïdes dissous par le procédé d'inclusion. Ces éléments ressemblent aux cellules de la zone fasciculée de la cortico-surénale ou encore à des cellules de Leydig.

OBSERVATION II.

(E. SEDLIS, *Archiv. für gynäkologie*, 149, 1932.)

A... (K.) vient consulter, le 21 août 1930, pour aménorrhée datant de treize mois. Elle est âgée de 16 ans.

Réglée pour la première fois à 13 ans, puis tous les vingt-huit jours pendant trois à quatre jours jusqu'en juillet 1929. Depuis aménorrhée.

Pas d'antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels.

Le médecin est tout de suite frappé par le ton grave de la voix. Cette modification de la tonalité est apparue trois mois après l'aménorrhée.

Autrefois très féminin, ce timbre de voix, maintenant masculin, a fait le vide dans les relations de la jeune fille.

Peu de temps après, amaigrissement considérable; diminution de volume des glandes mammaires; apparition au bas-ventre et sur les cuisses de poils abondants.

Examen. — Taille : 164 centimètres, donc au-dessus de la normale. Allures générales d'un éphèbe de son âge.

Quelques poils sur les joues et la lèvre supérieure.

Cou long, corps thyroïde normal, mais pomme d'Adam très proéminente. Cheveux épais, mais coupés.

Diamètre bisacromial : 38 centimètres. Diamètre bitrochantérien : 24 centimètres.

Seins flasques et petits.

Bassin du type masculin peu incliné.

Peau épaisse, sans finesse et peu élastique.

Teint du visage pâle et plombé. Acné, facies allongé.

Examen gynécologique. — Organes génitaux externes normaux, sauf entourage de la vulve perdu dans les poils et surtout clitoris très proéminent (5 centimètres), avec formation d'un véritable gland muni d'un long prépuce. Présence de smegma lorsqu'on relève le capuchon clitoridien.

La palpation de l'abdomen décèle dans le bas-ventre une tumeur du volume d'une tête d'enfant.

Le toucher rectal montre que cette tumeur vient des annexes gauches et refoule l'utérus à droite. L'utérus a un volume normal.

L'intervention proposée est acceptée, la malade espérant être améliorée et libérée de ses malformations.

Intervention (le 23 août 1930). — Tumeur de l'ovaire gauche de la grosseur d'une tête d'enfant, sans adhérences. Annexeomie gauche. Suites opératoires normales. Quatorze jours après, la malade quitte la clinique. Un mois après, réapparition des règles, puis cycle régulier tous les vingt-huit jours; elles durent quatre jours.

Disparition progressive des poils : bas-ventre, puis membres inférieurs. Grosses modifications de la morphologie : les hanches s'arrondissent à vue d'œil.

Les seins augmentent de volume et deviennent fermes.

La peau redevient tendre et élastique.

Le clitoris diminue d'un centimètre, mais la voix ne subit pas de modification et demeure grave.

Examen histologique (Prof. R. Meyer). — Tissu tumoral disséminé en champs de quelques millimètres à un centimètre, entre lesquels s'insinue du tissu conjonctif.

Il existe également des boyaux épithéliaux uni- ou pluristratifiés.

Les petits vaisseaux sont nombreux.

Ailleurs, cellules graisseuses colorables au Soudan-III. L'hématoxyline et la fuchsine acide leur donnent une coloration jaune sale qui tranche sur la couleur brune des petites cellules épithéliales.

Les grandes cellules ne contiennent pas de cristaux de Leydig; de plus, elles semblent périr isolément ou en amas par simple dissolution.

OBSERVATION III.

(E. STRASSMANN, *Deutsch Med. Wchnchr.*, 55, 1929.)

Femme de 24 ans, aménorrhée depuis seize mois.

Réglée à 13 ans, et depuis très régulièrement tous les mois pendant quatre jours.

Mariage quelques mois avant la consultation; aussi le médecin pense à une grossesse de 4 mois. Diagnostic plausible, car on trouve dans le bas-ventre une tumeur de la grosseur d'une tête d'enfant. Cependant un examen plus approfondi sous anesthésie montre que la tumeur ne fait pas partie de l'utérus, mais qu'elle en est voisine, ce dernier étant rétrofléchi.

Il n'existe d'ailleurs pas d'autres signes de gravidité.

Par contre, on note l'apparition d'une barbe et d'une moustache qui nécessitent l'emploi du rasoir tous les trois jours. Apparition de touffes poilues autour de l'aréole et d'une pilosité pubienne remontant jusqu'à l'ombilic et descendant le long des jambes.

Disparition du tissu adipeux : aplatissement et effacement des mamelles.

Les traits du visage sont plus durs et plus saillants. Diamètre bisacromial, 38 centimètres; diamètre bitrochantérien, 30 centimètres.

La pomme d'Adam devient saillante, l'examen laryngoscopique montre une augmentation du larynx dans tous ses diamètres. La voix prend un timbre de baryton.

Rien à signaler du côté des organes génitaux externes, et en particulier au niveau du clitoris.

Au point de vue du comportement sexuel, on ne trouve pas d'indifférence ou de répulsion à l'égard de l'homme. L'appétit sexuel est conservé, l'orgasme est plus facile et moins long à apparaître qu'à l'ordinaire.

Intervention (le 23 juillet 1927). — Tumeur de l'ovaire droit grosse comme une tête d'enfant, lisse, encapsulée, que l'on enlève.

Quatre semaines exactement après l'opération, apparition des

premières règles; elles reviennent régulièrement et durent quatre à cinq jours.

Parallèlement, disparition des signes de masculinisation : la malade peut rester trois semaines sans se raser.

Le visage redevient à nouveau plein et retrouve des traits féminins; de même la poitrine recouvre ses dimensions primitives.

Il est remarquable surtout de voir le comportement sexuel redevenir ce qu'il était avant l'apparition des signes pathologiques : l'appétit sexuel redevient moins vorace, pendant que l'orgasme est long et difficile à apparaître.

La voix demeure grave, le larynx conserve les dimensions acquises, mais il est moins saillant, puisqu'il est logé dans un cou mieux étoffé.

OBSERVATION IV.

(Grant BALDWIN et James GAFFORD, *Endocrinology*, mai 1936.)

Mme G. (F.), négresse de 24 ans, est admise à l'hôpital de Los Angelès, en août 1934, pour augmentation de volume de l'abdomen et douleurs dans la fosse iliaque gauche.

L'histoire de la maladie semble avoir commencé, en 1927, par des poussées de poils sur le visage et sur le ventre. Cet hirsutisme s'est accru au point que la malade est obligée de se raser une fois par jour.

En 1934, l'abdomen commence à grossir.

Mariée depuis huit ans, elle n'a pas remarqué de diminution de la libido, ayant eu des rapports presque toutes les nuits jusqu'en avril 1934, mais depuis cette date, les rapprochements sexuels n'ont plus eu lieu qu'une ou deux fois par semaine. L'orgasme semble normal.

Pas de grossesse, mais pas de manœuvres anticonceptionnelles.

Réglée à 14 ans, et depuis normalement.

En décembre 1933, perte d'une quantité de matière aqueuse et de caillots sanguins.

En janvier et février 1934, les règles s'accroissent en quantité, mais il n'y a plus de caillots.

Au mois de mars, dernières règles; elles n'ont plus reparu depuis.

A 15 ans, on remarque que son clitoris s'élargit. Cet agrandissement fut précédé par des brûlures et des démangeaisons : ce n'était pas le résultat de masturbations. L'extrémité du clitoris était irritée et démangeait la malade quand elle marchait beaucoup.

La malade prétend avoir senti des mouvements dans son ventre jusqu'à la veille de son admission, quand une douleur très vive et soudaine apparut dans la fosse iliaque gauche.

Examen. — Jeune femme adulte, mince, anguleuse, paraissant plus que son âge. On devine une barbe fraîchement rasée. Chevelure clairsemée; il y a deux plaques d'alopecie symétriques s'étendant des tempes au bord antérieur des oreilles.

Les poils pubiens se sont étendus jusqu'à envahir tout l'abdomen.

Les seins sont petits et atrophiés et l'on ne peut faire sourdre de sécrétions par les mamelons.

La pression artérielle est de : Mx, 12; Mn, 7. Le pouls bat à 108.

Abdomen distendu par une grosse masse allant jusqu'à l'appendice xyphoïde. Cette masse semble de consistance kystique, sauf dans le quadrant inférieur droit, où elle est ferme.

Examen gynécologique. — Clitoris agrandi, mesurant approximativement 2 cm. 5 de long. On y différencie un gland, si bien que l'ensemble donne l'aspect d'un petit pénis, avec toutefois absence de méat urétral. Le reste de l'appareil génital externe est normal.

Col utérin déplacé vers la gauche. Le corps est agrandi et déformé, basculé sur la gauche, semblant fixé à la masse ferme sentie du côté droit. On ne sent pas de fluctuation ni de ballonnement.

Examen radiographique. — Grosse masse ovoïde occupant la plus grande partie de l'abdomen et paraissant venir du pelvis.

Pas de squelette fœtal. On note sur la crête iliaque gauche une masse ovale irrégulière, dont il est difficile de déterminer l'origine. Elle ne ressemble pas à une calcification habituelle de fibrome utérin ou de kyste ovarien.

Les contours et la taille de la selle turcique sont normaux.

On pose le diagnostic préopératoire de kyste ovarien masculinisant et de fibrome utérin.

Intervention. — Enorme kyste ovarien gauche d'à peu près

35 centimètres de diamètre et présentant quelques nodules durs inférieurs. Le pédicule du kyste est aux trois quarts tordu.

L'ovaire droit est plus petit et plus pâle que d'habitude, ressemblant à un ovaire post-ménopausique.

Annexectomie gauche, suites opératoires normales.

Par la suite, les poils de la figure tombent, les cheveux repoussent aux endroits chauves. Mais on intervient à nouveau quatre mois plus tard pour hémorragies profuses dues à une endométrite proliférante.

On pratique une hystérectomie et l'on constate, au cours de cette deuxième intervention, que l'ovaire droit est normal, plus important qu'au moment de la première exploration. On ne constate pas de métastases.

Au cours de la dernière visite, la malade était en bonne santé. Les plaques d'alopécie avaient diminué d'étendue, en même temps que les poils superflus avaient disparu. Mais on ne constatait pas de modifications notables au niveau de la poitrine et du clitoris. La libido était toujours super-active.

Examen histologique de la tumeur. — Tumeur polykystique. Les kystes sont séparés par des cloisons épaisses de tissu fibreux qui, par places, prend la consistance d'un tissu osseux. L'étude histologique de ces parois montre qu'il s'agit d'un tissu connectif dense alternant avec un stroma fibreux légèrement vasculaire et contenant beaucoup de cellules en fuseau. Par endroits ce stroma fait place subitement à des groupes de cellules hyperchromatiques. Ces cellules, prédominant dans les régions les plus sombres de la pièce, s'organisent alors en cordons qui reposent sur un stroma peu abondant, mais riche en petits capillaires. Elles sont du type cylindrique avec gros noyaux à chromatine abondante. Les mitoses sont nombreuses. En d'autres endroits, structure sarcomateuse avec hémorragies.

OBSERVATION V.

(LUSUY, *Mémoires de l'Académie de chirurgie*, 11 janvier 1939).

Mlle R..., âgée de 16 ans, est adressée à M. Lusuy, en février 1938, pour aménorrhée remontant à deux ans et phénomènes de masculinisation progressive.

Réglée à 10 ans 1/2, elle présente jusqu'à l'âge de 14 ans l'aspect d'une jeune fille un peu forte. A cette époque, s'installe une aménorrhée, rebelle à toute opothérapie.

Six mois après l'arrêt des règles (juin 1936), se développe sur la face et la poitrine une hypertrichose des plus marquées. En même temps, la voix devient rauque, le caractère devient taciturne et l'intelligence se ralentit. Pas de modifications pendant dix-huit mois.

Lorsque M. Lusuy examine la malade, celle-ci a 16 ans; elle est petite et trapue; le facies est hébété; le front étroit; la mâchoire, forte, est encadrée d'un collier de barbe qui exige l'emploi quotidien du rasoir; la voix est rauque et puissante. Les muscles du cou et des membres sont saillants et développés. Les seins sont petits et aplatis, sur des pectoraux épais.

Le clitoris, considérablement allongé, mesure 4 centimètres et pend devant des grandes et petites lèvres atrophiées.

Le vagin, normal, permet de sentir un petit col utérin et des culs-de-sac souples: le corps utérin n'est pas perceptible, et, derrière l'adiposité pariétale, il est impossible de sentir la tumeur ovarienne, cause de la masculinisation.

L'examen de la fosse lombaire ne révèle l'existence d'aucune tumeur, et, sur la radiographie du crâne, la selle turcique présente un aspect normal.

Dans ces conditions, devant l'échec de tous les traitements tentés jusqu'à ce jour, et sur l'insistance de la mère de la jeune fille, le docteur Lusuy propose une laparotomie exploratrice.

L'intervention, pratiquée le 30 mars 1938, montre un utérus infantile, un ovaire gauche petit, du volume d'une cerise, et une tumeur ovarienne droite de la grosseur d'une mandarine.

La trompe et la tumeur ovarienne droites sont enlevées. Suites normales sans incidents.

Cinq semaines après l'intervention, une menstruation normale apparaît.

La malade a été revue le 17 octobre 1938, sept mois après l'exérèse de la tumeur. Les règles sont normales, se montrent tous les vingt-sept jours et durent trois jours.

L'habitus de la malade s'est considérablement modifié. Le visage a repris un aspect féminin. L'hypertrichose a presque complètement disparu, sauf quelques poils qui persistent encore au niveau des régions sous-maxillaires et que la malade doit raser, non plus tous les jours, mais chaque semaine. Les seins se sont développés; le corps s'est aminci, en perdant une partie de sa musculature et de son revêtement adipeux.

On note une étonnante régression du clitoris des deux tiers. La voix reste cependant un peu rauque; néanmoins la mère de la jeune fille affirme que le timbre se modifie peu à peu.

Examen histologique de la tumeur (Prof. agrégé Huguenin et J. Varangot). — A un grossissement à la loupe, la tumeur apparaît constituée de deux parties différentes : l'une à la structure d'un fibro-myome banal; l'autre est une tumeur épithéliale. A la périphérie de la néoplasie épithéliale existe une mince bande, corticale, ovarienne, refoulée.

La *tumeur épithéliale*, la partie intéressante de la masse totale, est formée de lobules, plus ou moins disposés et séparés les uns des autres par des travées conjonctives lâches. On distingue deux espèces cellulaires de morphologie très dissemblable :

a) *De petites cellules épithéliales* cubiques ou cylindriques, dont le protoplasma, très basophile, est peu abondant. Ces cellules sont disposées en cordons irréguliers, anastomosés, et s'enchevêtrent dans tous les sens. Ces cordons ne comprennent guère plus de trois ou quatre assises cellulaires, et souvent même ces travées sont monocellulaires. Les mitoses sont rares.

b) *Des cellules plus volumineuses*, arrondies ou polygonales, d'un diamètre de 10 à 15 μ , à noyau généralement excentrique et à protoplasma pâle, finement granuleux, d'aspect spumeux. Cet aspect est celui de l'élément adulte, mais on trouve toutes les transitions avec des éléments plus petits, à noyau central, à cytoplasma très acido-ophile. Pas de figures de mitoses. Colorées au Soudan, ces cellules apparaissent remplies de globules graisseux, biréfringents à la lumière polarisée.

OBSERVATION VI.

(N. O. NEUMANN, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 7 août 1931.)

Mme M... (D.), âgée de 32 ans, consulte en février 1926 pour aménorrhée et douleurs abdominales.

Réglée à 13 ans 1/2; règles douloureuses toutes les quatre semaines, très abondantes durant huit jours. Dans sa vingtième année, elles deviennent irrégulières, s'espacant de six à sept semaines. L'écoulement est moins abondant et plus bref (quatre à cinq jours).

En 1922, à 27 ans, la malade se marie.

Pendant les deux premières années de son mariage, les règles apparaissent toutes les quatre semaines et durent quatre à cinq jours. Depuis trois ans environ, elles s'espacent de plus en plus, avec silence atteignant quatre mois.

Le dernier écoulement remonte à près de deux ans.

Depuis, aménorrhée complète avec amaigrissement progressif et crises douloureuses dans le bas-ventre toutes les quatre semaines. En outre, diverses modifications apparaissent. L'habitus extérieur, jusque-là féminin, se masculinise; une barbe épaisse couvre le menton, des poils revêtent tout le corps, mais surtout les parties génitales et les fesses. En même temps, augmentation du clitoris et amaigrissement tel que la malade devient anguleuse et osseuse.

Les seins, jusque-là bien formés, disparaissent.

Le psychisme est très atteint au moment de l'admission à l'hôpital : le moral est très bas et la malade cherche, anxieuse, à masquer son état, ne répondant qu'avec hésitation, rougissant et palissant alternativement. Son irritabilité vaso-motrice est encore plus nette lorsqu'on la questionne sur sa vie sexuelle. Consciente de sa déchéance physiologique, elle affirme cependant avoir conservé libido et orgasme. Ce n'est que plus tard, mise alors en confiance par ses médecins, qu'elle avoue que ces indications ne correspondent qu'aux premières années de vie conjugale. Faibles modifications du désir sexuel, dit-elle, d'abord; mais bien vite elle avouera spontanément que son appétit sexuel a complètement disparu et qu'elle éprouve même de la répulsion pour les rapports. Elle s'of-

frait cependant à son mari, surmontant son dégoût, par crainte qu'il ne s'inquiète de son état.

Elle souffrait beaucoup de cette situation nouvelle, désirant par-dessus tout le retour de ses règles, persuadée que l'apparition d'une grossesse ramènerait le bonheur dans un foyer autrefois heureux.

De son côté, le mari raconte que ces modifications dans le comportement sexuel de sa femme ne lui ont pas échappé et que, pour ménager la nervosisme de sa compagne, il avait diminué la fréquence des rapprochements.

Examen général. — Etat de dénutrition avancé dans l'ensemble. Les joues sont creuses, le masque viril.

Lèvre supérieure et menton jusqu'à la pomme d'Adam sont recouverts de poils abondants.

Les acromions sont espacés et saillants, mais les clavicules sont demeurées graciles.

Il n'y a pas d'augmentation apparente du cartilage thyroïde. Les hanches sont étroites, les ailes iliaques presque verticales.

Le thorax est plat mais large; les seins ne sont pas plus développés que ceux d'un homme. Aréoles et mamelons sont petits, les premières étant pourvues de poils abondants. La paroi abdominale est très ferme, il n'y a pas de douleur à la pression.

Examen gynécologique. — Nombreux poils longs et épais recouvrant la vulve, les aines et la face interne des cuisses. Ils débordent le mont de Vénus et remontent jusqu'à l'ombilic. Clitoris de 5 centimètres, avec un gland bien formé, le tout prenant l'aspect d'un pénis.

Vagin conique et gracie; culs-de-sac peu profonds. Utérus antéfléchi, mobile et gros comme une prune. A gauche de celui-ci, une tumeur de volume un peu plus important et se laissant mobiliser dans le petit bassin. On ne palpe pas l'ovaire correspondant, mais on retrouve l'opposé de volume sensiblement normal.

La symphyse pubienne est proéminente et la palpation au-dessus d'elle est douloureuse.

Diagnostic. — Pseudo-hermaphroditisme féminin avec hypoplasie utérine moyenne et tumeur gauche semblant développée aux dépens de l'ovaire correspondant.

Intervention. — Lâparotomie : annexes droites normales. Ovaire gauche transformé en une tumeur blanchâtre un peu plus grosse qu'une prune, se présentant comme un kyste dermoïde.

On enlève la tumeur en respectant la trompe.

Suites opératoires. — Trente-huit jours après l'intervention, réapparition du flux menstruel, qui dure cinq jours et s'effectue sans troubles et sans douleur.

Très déprimée avant et immédiatement après l'opération, la jeune femme, douze semaines après, entre, pleine de vie et très joyeuse, dans la salle d'examen de la polyclinique. Elle ne trouve pas assez de mots pour témoigner au médecin sa reconnaissance et décrire le caractère parfait de son état.

Alors qu'elle était si abattue et si pitoyable au moment de sa première visite, la voici parfaitement heureuse de vivre, pleine de courage et de confiance pour l'avenir; son regard est brillant et les couleurs de son visage très fraîches.

Moustache et barbe ont disparu presque entièrement; les seins se présentent à nouveau riches en graisse et en tissu glandulaire et sont fort agréablement proportionnés. La peau en est tendre et le mamelon érectile.

Sur tout le reste du corps, on note un apport de graisse, si bien que l'habitus redevient tout à fait féminin. La malade a pris 15 livres.

Les règles sont devenues régulières.

Le mari en est lui aussi tout changé et nous apprend qu'au cours de deux coïts il y avait eu apparition synchrone de l'orgasme chez l'un comme chez l'autre.

En décembre 1930, cette jeune femme revient à la clinique, soit quatre ans après la première consultation.

Entre temps, en 1928, elle a donné naissance à un garçon fort et bien portant. Elle revient cette fois consulter pour une deuxième grossesse. Le 28 décembre 1930, elle accouche spontanément d'une fille qui pèse 3.280 grammes.

La poitrine de la mère est bien développée; elle nourrit elle-même son enfant dans la clinique. Le premier aurait eu pendant dix semaines du lait maternel.

Examen histologique de la tumeur. — Entourée d'une capsule étroite, la tumeur est d'une mollesse particulière. A la périphérie, on note des petits noyaux de couleur jaune ocre de la grosseur d'une tête d'épingle ou de celle d'une lentille.

Dans ces petits noyaux jaunes, on met en évidence des cordons cellulaires très serrés, de calibre régulier, parfois tubulaires. Dans le tissu conjonctif formant capsule, on trouve des follicules primordiaux typiques non modifiés.

Dans le stroma interstitiel situé entre les cordons épithéliaux tubulaires, on trouve des cellules de forme arrondie, vésiculeuses, avec un noyau rond et un nucléole visible. Les colorants pour les graisses mettent en évidence une quantité notable de lipoïdes à l'intérieur de ces cellules.

OBSERVATION VII.

(D'après J. FELICISSIMO PAULA XAVIER et MOACYR DE ABREU JUNQUEIRA, *Revista de Gynecologia e d'Obstetricia*, mars 1938, p. 356.)

Mme A. R. A..., Brésilienne blanche, âgée de 34 ans.

Réglée à 14 ans. Mariée il y a quinze ans, elle a eu trois fils actuellement vivants et bien portants. Les grossesses furent normales, ainsi que les suites de couches, exception faite pour la deuxième gestation, qui fut suivie d'une légère infection puerpérale.

Dernières règles à la fin du mois de mars 1937. La malade se dit enceinte de trois mois.

Antécédents personnels assez chargés : annexite droite refroidie par la glace; crises abdominales douloureuses attribuées à une ulcération gastrique ou duodénale. Un B.-W. pratiqué est franchement positif. Le traitement spécifique améliore beaucoup ces crises douloureuses avec vomissements.

Elle s'aperçut dès premiers symptômes de la grossesse actuelle en mai 1937 : pas de règles en avril (elle a toujours été bien réglée); nausées; vomissements.

Bon état général jusqu'en août 1937, où apparaissent les premiers symptômes de la maladie actuelle, qui l'amène à la consul-

tation : elle aurait présenté récemment une crise appendiculaire aiguë vite calmée par la glace.

Mais les phénomènes douloureux ayant reparu à nouveau, elle vient consulter et, le cas échéant, se faire opérer.

Examen. — Pilosité pubienne exagérée. Ligne sombre gravidique très nette. Abdomen uniformément soulevé, donnant bien l'impression d'une grossesse de cinq mois. Ballotement fœtal. Palpation douloureuse dans toute la fosse iliaque droite. Divers diagnostics sont envisagés, mais un examen radiographique après préparation fait penser fortement à une appendicite, et, dans le doute, on se décide à une intervention.

Opération (le 26 août 1937). — On trouve dans la fosse iliaque droite une tumeur de la grosseur d'un rein, faisant partie de l'ovaire. Elle est de consistance dure et de surface lisse. Le pédicule est court et légèrement tordu. Liquide ascitique foncé en petite quantité dans la fosse iliaque droite.

Extirpation de la tumeur, appendicectomie prophylactique.

Diagnostic postopératoire. — Tumeur solide de l'ovaire droit avec torsion partielle du pédicule compliquant une grossesse de cinq mois.

La pièce opératoire, conservée dans le liquide de Bouin, ne fut point examinée sur-le-champ, mais quelques semaines après. Le diagnostic anatomo-pathologique fut : « carcinome solide de l'ovaire ».

Deux mois après l'intervention, le mari de la malade écrit que la santé de sa femme est parfaite, mais que les poils de sa figure s'allongent d'une façon inquiétante, tandis que sa voix devient moins claire et prend le timbre de voix d'une personne perpétuellement enrhumée.

C'est alors que l'on fit un examen plus soigné des préparations microscopiques et que l'on arriva au diagnostic d'arrhénoblastome de l'ovaire, confirmé par les Professeurs Walter Buengler et Oswino Penna, ce dernier étant actuellement professeur d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de l'Université de Minas Geraes.

Un mois plus tard, la malade revient et l'on peut constater cet aspect clinique éloquent : la physionomie, de fine et délicate

qu'elle était, apparaît rude, acromégaloïde; expression agressive, masculine, accusée encore par le développement d'une moustache et d'une barbe. La voix est grave et rude et le larynx hypertrophié; les avant-bras, maigres et poilus, avec des veines très saillantes.

On note des pustules d'acné discrètes sur le visage, mais nombreuses et importantes sur les épaules, les bras et le dos.

Poils nombreux et épais sur les jambes et à disposition masculine dans la région pubienne.

Clitoris hypertrophié avec des dimensions voisines de celles d'un pénis de nouveau-né.

La palpation ne révèle rien d'anormal dans la fosse iliaque droite, mais elle fait percevoir dans la fosse iliaque opposée une tumeur mobile, douloureuse, de la grosseur du poing d'un adolescent et donnant l'impression d'être développée aux dépens de l'ovaire gauche.

Fœtus vivant en présentation du sommet.

L'urine contient 12 grammes d'albumine par litre. Le sang, 1 gramme d'urée par litre.

Tension artérielle : Mx, 15,5; Mn, 8,5. Pouls à 104.

Avec la diète, disparition de l'albuminurie et l'hyperazotémie.

Cependant le travail se déclencha spontanément pendant le transport à la clinique en vue d'une nouvelle intervention. Rupture prématurée de la poche des eaux, rigidité du col, infection amniotique, accidents gravido-toxiques avec mort du fœtus au sixième jour, le col étant à « petite palmaire », basiotripsie. Rupture du col avec hémorragie abondante. Délivrance manuelle.

La palpation montre alors facilement la tumeur au niveau des annexes gauches; elle semble avoir légèrement augmenté de volume.

Un examen rapide du fœtus donne l'impression qu'il s'agit d'un garçon hypospade.

La malade meurt dans une syncope d'origine indéterminée.

L'hypothèse d'un arrhénoblastome commande un examen plus soigné du cadavre du fœtus; l'on s'aperçoit alors qu'il s'agit d'une fille et que ce que l'on avait pris pour un pénis avec hypospadias n'était pas autre chose qu'un clitoris hypertrophié mesurant 15 millimètres $\times$ 8 millimètres.

OBSERVATION VIII.

(HITZANIDÈS, *Bull. Soc. de gynécologie et d'obstétrique de Paris*, janv. 1938; rapporteur : H.-E. DOUAY.)

Mlle H... (Hélène), jeune fille de 19 ans, est entrée dans le service gynécologique de l'hôpital des réfugiés, le 10 novembre 1931, pour une tumeur abdominale.

Les premiers symptômes de la maladie remontent au mois d'août 1929. Elle a été réglée jusqu'à cette époque très régulièrement pendant trois ans, de 14 à 17 ans, puis ses règles ont disparu subitement jusqu'au jour de notre examen. Cette absence des règles, qui dure depuis deux ans, a été suivie par l'apparition des caractères secondaires mâles : la voix est devenue plus grave, le système pileux a pris un développement exubérant, de sorte que des poils ont apparu sur la face au niveau de la lèvre supérieure, au menton, au niveau du pubis jusqu'à l'ombilic, à la face interne des cuisses et des jambes. Quatre mois après l'apparition de ce syndrome, elle a remarqué que son ventre augmentait de volume. C'est le développement de volume de l'abdomen avec le changement de la voix qui ont le plus impressionné la malade.

Au cours de son examen, Hitzanidès constate, en effet, que la voix est grave, de la tonalité d'une voix d'homme; disons tout de suite que l'examen laryngoscopique n'a rien décelé, à part l'épaisseur et le développement des cordes vocales, rappelant le larynx masculin. Il constate en second lieu que les poils de la face et de la lèvre supérieure sont rasés. Le corps est couvert de poils à disposition mâle : poitrine, abdomen et face interne des cuisses. Les seins sont plats et relativement petits, plus développés cependant que chez l'homme. Les muscles sont puissants, surtout au niveau du cou, des épaules et du thorax. Quant aux organes génitaux externes, ils présentent des modifications très apparentes : les grandes lèvres sont moins saillantes, les petites lèvres sont atrophiées, le clitoris présente, à l'état de flaccidité, une hypertrophie considérable, donnant l'impression d'un gland avec un semblant de prépuce.

L'examen de l'abdomen montre une saillie médiane de la région

sous-ombilicale. Il s'agit d'une tumeur ronde et dure à la palpation, régulière, mobile, presque indolore, dépassant l'ombilic de quatre travers de doigt. Le toucher vaginal n'est pas possible, arrêté par un hymen intact. Par le toucher rectal, on reconnaît que l'utérus est repoussé à gauche, derrière la symphyse pubienne.

Pour terminer son examen, notre collègue d'Athènes demande à cette jeune fille si son caractère s'est modifié, et il obtient d'elle cette confession qu'elle a de l'attrance pour la femme; il s'est donc produit chez elle une inversion sexuelle.

Opération. — Pratiquée le 15 novembre 1931, sous anesthésie générale. On trouve, après laparotomie médiane, une énorme tumeur de l'ovaire droit, sans adhérences, sans ascite, avec parties kystiques brunâtres. On arrive à l'extérioriser avec la main sans blesser sa surface; on reconnaît à ce moment que l'utérus est assez petit, que l'annexe gauche est absolument normale; l'ovaire gauche est peut-être un peu petit, blanchâtre, atrophié. Le pédicule de la tumeur est pincé par clamp et la pièce est enlevée sans difficulté. Double ligature sur le pédicule et fermeture sans drainage. Suites favorables.

Evolution postopératoire. — La malade a été revue en mars 1932, quatre mois après l'opération, et elle est en excellent état. Une amélioration s'est produite dans son état général, c'est une modification du caractère, devenu plus doux et calme; l'hypertrichose a une tendance à s'atténuer, mais les règles n'ont pas encore fait leur réapparition.

A ce moment, le docteur Hitzanidès, impressionné par les examens histologiques faits à Athènes et à Paris, laissant prévoir la malignité de la tumeur, conseille de pratiquer un traitement radiothérapique pour éviter la récurrence. Ce traitement est effectué en mars et avril 1932. Malheureusement, nous ne savons pas la dose utilisée; la suite de l'observation nous laisse penser que ce traitement n'a pas été poussé très loin.

Dans le cours de l'année 1932, l'exubérance du système pileux rétrocede complètement, l'hypertrophie musculaire disparaît, et le caractère continue sa modification vers le type féminin. La voix seule garde le caractère masculin jusqu'au début de l'année sui-

vante. Mais on constate l'apparition de bouffées de chaleur et troubles de ménopause dus à la castration roentgenthérapique.

Au début de l'année 1934, soit un an et demi après le traitement radiothérapique, les règles font leur réapparition; en même temps, tous les troubles de castration disparaissent et les seins reprennent leur développement normal. Ce retour de la fonction ovarienne après radiothérapie montre, en supposant que le traitement ait été régulièrement pratiqué, que l'ovaire présentait une vitalité particulière puisqu'il a repris son activité fonctionnelle un an et demi après la radiothérapie. Quoi qu'il en soit, à partir de ce moment, fin 1934, c'est-à-dire trois ans après l'ablation de la tumeur, la guérison est complète avec retour intégral de la fonction sexuelle féminine.

La malade a été revue par le Docteur Hitzanidès en août 1937, en excellent état, régulièrement réglée, et pensant se marier bientôt.

Examen histologique de la tumeur. — Le premier examen pratiqué à Athènes par le Professeur Katsaras a montré que les parties solides de la tumeur présentent une structure sarcomateuse; mais il existe aussi des boyaux cellulaires ramifiés en plusieurs assises de cellules cubiques rappelant l'aspect du carcinome. Les parties kystiques présentent une paroi tapissée d'une couche de cellules cubiques, plus ou moins aplaties et sans aucun caractère de malignité. La conclusion du collègue d'Athènes est : « tumeur carcino-sarcomateuse avec parties polykystiques ».

L'examen histologique, pratiqué à Paris par le Professeur Campy et par le Professeur agrégé Bulliard, n'a porté que sur un fragment de la tumeur qui avait l'aspect d'une tumeur solide : il s'agit d'un sarcome globo-cellulaire avec zone nécrotique.

OBSERVATION IX.

(A. SCHOCKAERT, *Bruxelles médical*, 2 févr. 1936.)

Le 17 janvier 1935, Mlle H... vient me consulter sur le conseil du collègue Verdonck, d'Anvers, pour aménorrhée. Elle est âgée de 26 ans, et me dit être demandée en mariage; elle désirerait connaître la cause de son aménorrhée et en être guérie.

Apparu à l'âge de 14 ans, son cycle menstruel fut régulier, espacé de vingt-huit à vingt-neuf jours, l'écoulement durant environ quatre à cinq jours. Jamais le moindre malaise menstruel.

Les antécédents héréditaires sont sans intérêt spécial.

Sa conformation était normale, identique à celle des autres jeunes filles; ses seins bien développés et son système pileux typiquement féminin et discret. A l'âge de 19 ans, cependant, c'est-à-dire il y a sept ans, ses règles commencent à s'espacer progressivement et, depuis le début de sa 21^e année, elles n'ont plus reparu. A partir de cette époque, elle a remarqué que le léger duvet qu'elle portait aux jambes et sur les cuisses devient de plus en plus dru et long. Les poils pubiens deviennent également plus durs et plus nombreux et envahissent la partie inférieure du ventre et arrivent à l'ombilic en formant le triangle pileux mâle typique. Il y a cinq ans, époque à laquelle apparut l'aménorrhée définitive, la face commence également à présenter des poils isolés, surtout au niveau du menton, du cou et des joues, notamment sur la région parotidienne. Ils ne sont pas si nombreux que chez l'homme, mais durs, gros, noirs, et se recroquevillant. Leur croissance et leur multiplication se sont exagérées spécialement durant ces derniers mois. Ce fait, joint à un certain amaigrissement et à une transformation masculine de ses traits, encore empirée par l'apparition d'un acné juvénile rebelle, lui donnent un aspect peu attrayant dont elle se rend parfaitement compte et qui la pousse à s'isoler.

D'un caractère enjoué jusqu'alors, elle est attristée par l'impression de se sentir devenir si différente de sa sœur et de ses compagnes. Par moment, des désirs indéfinissables et inassouvis-sables lui viennent à l'esprit.

Ses seins, jusqu'alors bien formés, se sont rapidement flétris et il n'en reste plus que le mamelon, la peau étant à ce niveau manifestement trop large et flasque. Le tissu cellulaire sous-cutané a d'ailleurs disparu, révélant les saillies musculaires et veineuses, et donnant à son corps tout entier des contours typiquement mâles : ses jambes et ses cuisses, en particulier, ont l'aspect de celles d'un coureur et non d'une jeune fille, même sportive.

Le toucher vaginal étant impossible par suite de la petitesse de l'orifice hyménéal, le toucher rectal est exécuté. Il est assez dou-

loueux et ne révèle qu'un utérus plutôt petit. Les annexes ne sont pas palpables. Le clitoris est nettement, mais modérément hypertrophié.

Elle ne ressent plus aucune sympathie pour le sexe masculin : or, à mon grand étonnement, elle s'était dite fiancée. Je parviens heureusement à apprendre que son mariage projeté, mariage de raison s'il en fût, lui avait été proposé antérieurement comme cure de son aménorrhée. Il ne fut pas difficile de lui faire abandonner toute illusion à ce point de vue. Comme traitement, elle avait reçu jusqu'ici de l'Elytiran Bayer et, mirabile dictu, de l'Androstine Ciba, à laquelle elle attribuait d'ailleurs la recrudescence de la pilosité durant les dernières semaines !

La malade se plaignant essentiellement de son aménorrhée, j'avoue que, sur le moment, je n'attribuais pas à ces signes patents de virilisme l'importance qu'ils méritaient et renvoyais la malade avec une prescription de folliculine (40.000 U.I. par semaine en injections) avec Detavit Bayer et calcium *per os*, réservant à la suite des événements le soin de m'indiquer ultérieurement la voie à suivre.

Deux mois et demi plus tard, je revis la malade, qui n'accusa aucune amélioration du point de vue menstruel et accepta de se soumettre à un examen complet en clinique.

(Ici, l'auteur donne le compte rendu des différentes épreuves de laboratoire ainsi que du résultat des examens radiographiques pratiqués. Il s'en sert, avec l'adjonction d'un certain nombre de signes cliniques négatifs, pour éliminer le cortico-surrénalome et la maladie de Cushing, puis il reprend :)

Il me fallait donc accepter le diagnostic d'arrhénoblastome; aussi comme deux touchers rectaux avaient été négatifs au point de vue annexiel, je proposai un ultime toucher rectal sous anesthésie à l'Evipan sodique afin de vaincre la résistance abdominale et exécuter un toucher rectal décisif que la douleur m'avait empêché deux fois de faire d'une manière parfaite.

Grâce au relâchement abdomino-périnéal, j'eus le plaisir de sentir que l'ovaire gauche, très haut situé, était augmenté de volume, formant une tumeur régulière très mobile de la dimension d'une mandarine et présentant une surface uniformément

bosselée et une consistance plus ferme que celle d'un kyste dermoïde ou d'un ovaire normal. L'ovaire droit, au contraire, était nettement atrophique. Ces constatations justifiaient l'intervention, qui fut acceptée d'emblée par la malade à son réveil.

Intervention (le 9 mai 1935). — Laparotomie médiane sous-ombilicale, qui montre un ovaire gauche effectivement remplacé par la tumeur, qui présentait une structure uniformément bosselée et une coloration gris jaunâtre.

Annexectomie gauche banale complétée par une appendicectomie prophylactique.

L'ovaire droit était tout petit, de la dimension d'une grosse noisette, et ne présentait aucun follicule ni corps jaune apparent.

Vers le quinzième jour après l'intervention, elle sentit des picotements douloureux au niveau des mamelons et ses seins présentèrent une croissance nette qui s'accéléra rapidement.

La malade nous revint le 1^{er} octobre 1935, soit six mois après l'intervention. Les seins ont l'aspect normal de ceux des jeunes filles de son âge. La voix n'a pas changé cependant.

Quant aux signes d'hirsutisme, il y a une amélioration considérable, surtout évidente du fait que les poils du visage, s'ils ne sont pas tombés spontanément, comme on l'a signalé dans des cas de moindre durée, ne repoussent plus aussi rapidement, ni surtout si abondamment qu'avant l'intervention, puisque, à cette époque, elle devait se raser deux ou trois fois par semaine.

Elle a gagné 6 kilos, et il semble que cette augmentation de poids soit due aux dépôts de graisse sous-cutanée lui redonnant les contours féminins qu'elle avait perdus, surtout au niveau des jambes, aux épaules et au visage, qui ne présente pas du tout l'aspect osseux d'antan.

Quant à la fonction génitale, il est remarquable qu'un mois après l'intervention, jour pour jour, les règles ont réapparu, et après cinq ans d'aménorrhée absolue. Depuis lors, elles se sont succédé régulièrement tous les vingt-sept à trente jours; elles sont toujours indolores et même plus abondantes qu'avant son aménorrhée, nécessitant quotidiennement cinq à six *chauffoirs*, durant deux à trois jours.

Une autre transformation heureuse est celle de son caractère.

Elle se sent entièrement libérée d'un grand poids qui pesait sur sa vie psychique. On remarque d'ailleurs, à son attitude et aux soins qu'elle prend actuellement à sa toilette, que les préoccupations féminines ont entièrement repris leurs positions perdues : en un mot, elle a recommencé la vie de jeune fille comme les autres, après ce mauvais rêve d'avoir été garçon manqué durant cinq ans.

OBSERVATION X.

(JEANNENEY et LE CALVEZ, *Journ. de méd. de Bordeaux*,
19 mars 1938.)

L'article qu'illustre cette observation a paru sous le titre *Du virilisme*. Il ne s'agit pas, en principe, d'un cas d'arrhénoblastome, mais d'un syndrome pluriglandulaire. Nous nous permettons de le reproduire cependant, parce que nous pensons pouvoir y retrouver, dans la complexité du tableau clinique, un certain nombre de faits qui plaident plutôt en la faveur de l'affection qui nous occupe.

Mme F..., âgée de 55 ans.

Premières règles à 11 ans 1/2, les secondes un an après. A partir de ce moment, les menstruations s'installent régulièrement toutes les trois semaines. Mariée à 20 ans, en 1902. Une fausse couche spontanée en 1903; ensuite, de 1905 à 1915, cinq grossesses normales avec accouchements à terme.

En 1917, perte de gros caillots en grande quantité, fausse couche probable.

En 1923, à 41 ans, débutent ce que la malade appelle ses troubles nerveux, et qui se manifestent de la façon suivante :

— bouffées de chaleur au visage, dans les membres, dans le bas-ventre;

— sécheresse de la gorge, quelquefois quintes de toux;

— douleurs indéfinissables dans la région périnéale que la malade analyse comme des besoins impérieux de rapports (nous rappelons que le mari est mort en 1921), mais ceux-ci ne procurent aucun plaisir, et, par la suite, la malade présente même une certaine répugnance pour l'acte sexuel.

Cela arrive souvent au milieu de fortes migraines.

Et c'est alors que la malade découvre la masturbation clitoridienne répétée, qui lui procure soulagement et lassitude agréable.

D'ailleurs, au cours de ces manœuvres, la malade dénote très bien l'afflux sanguin au niveau de son clitoris, qu'elle décrit turgéscant et présentant en érection la longueur et le volume de la phalangelette d'un index.

En 1930, âgée de 48 ans, elle voit sa menstruation disparaître brusquement; aménorrhée totale et définitive en même temps que ses crises génitales s'intensifient (6 à 10 masturbations par jour) et qu'apparaissent ses cauchemars orgiaques (où elle se voit avec des femmes et des petites filles).

Et en même temps se développe un véritable syndrome d'hirsutisme : collier de barbe noire et rude, poils sur la poitrine, sur les membres, en particulier sur la face interne des cuisses, poils pubiens remontant jusqu'à l'ombilic. De plus, sa belle voix de soprano se transforme en une voix rauque masculine, et elle note une augmentation de poids importante.

Cet état s'accroît jusqu'au 5 février 1934, où elle présente un syndrome abdominal aigu, elle est conduite d'urgence à la clinique de Bagatelle, sur les conseils du docteur Winnaert.

Nous procédons aussitôt à une laparotomie qui montre une hémorragie interne d'origine ovarienne avec tumeur colloïde du ligament large droit. Extirpation de celle-ci.

Examens histologiques du professeur Sabrazès, qui répond : métastase d'une tumeur mucipare d'origine gastrique ou intestinale probable. Les cortico-surrénalomes donnent rarement la même muciparité (la pièce a été perdue depuis). Vingt et un jours de clinique, avec suites opératoires normales.

Alors, la malade voit en quelques jours ses poils tomber aux cuisses et au thorax et disparaître presque complètement au visage, tandis que la voix se reféminise.

De plus, elle est quelque temps sans crises génitales, puis celles-ci reparaissent, mais d'une intensité moindre.

Il faut en arriver en janvier 1937 (soit trois ans après l'intervention) pour voir reprendre les douleurs expulsives dans le bas-ventre et voir survenir une perte abondante de liquide couleur

de rouille, d'odeur spermatique, en même temps que la malade présente un prurit vulvaire intense et un eczéma anal.

C'est en présence de ces pertes sales et de coliques expulsives, et surtout pour céder aux supplications de la malade, torturée par son syndrome psychique, que nous décidons une nouvelle intervention le 4 avril 1937.

Laparotomie médiane : utérus petit, avec masse colloïde, avec polypose du ligament large gauche; hystérectomie totale.

Examens histologiques du Professeur Dubreuil, qui répond : tumeur d'origine wolffienne.

Suites opératoires normales. Disparition de l'eczéma anal et du prurit vulvaire, des crises génitales, mais, deux mois après, celles-ci reprennent, nécessitant la masturbation sur-le-champ.

Le virilisme récidive comme les douleurs pelviennes, et quelques pertes café au lait.

Nous essayons alors l'injection de 4 ampoules de Testostérone, qui n'amènent aucune amélioration.

A cette date, la tension artérielle au Pachon est Mx, 14; Mn, 6; My, 10; Io, 4.

En septembre, elle reçoit une série de piqûres d'Androstine qui amènent une nette amélioration des crises génitales.

Enfin, en octobre 1937, nous faisons l'épreuve d'injections de Stérandryl. Celles-ci déclenchent une exacerbation telle des phénomènes sexuels que la malade se refuse à poursuivre l'expérience.

Actuellement, voici ce que donne l'examen de cette malade :

C'est une femme de taille moyenne, paraissant plus âgée que son âge, ayant encore un certain embonpoint et qui se plaint de douleurs dans la région lombaire gauche avec irradiations vers le périnée, de la tension au niveau de son clitoris et de besoins sexuels qu'elle satisfait toujours de la même façon.

Le système pileux est normal, à part quelques poils à allure masculine qui persistent au visage.

Elle se plaint de quelques palpitations, du phénomène du doigt mort, d'engourdissements passagers de sa jambe gauche, de refroidissement intermittent des extrémités.

Le Pachon donne : Mx, 22; Mn, 12; My, 15; Io, 6, donc en

augmentation sérieuse sur celle de juin, qui était de : Mx, 14; Mn, 6.

Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux.

La palpation profonde ne révèle aucune tumeur.

L'examen des organes génitaux externes montre des grandes lèvres effacées, un clitoris hypertrophié (longueur 2 cm.), péniforme, avec sillon balano-préputial, gland bien formé.

Enfin, nous insisterons sur le psychisme de cette femme, mère de trois enfants (de moralité parfaite jusqu'à l'apparition de son virilisme) et chez qui les troubles de la libido peuvent être considérés avec toute leur importance.

Les examens radiologiques pratiqués par le Docteur Mathey-Cornat donnent les résultats suivants :

Deux profils du crâne montrent une selle turcique normale.

L'examen des régions lombaires sans préparation avec compression montre : une région lombaire droite normale; par contre, à gauche, le rein paraît coiffé d'une ombre en forme de bonnet phrygien qui semble être la surrénale gauche (la même image est rencontrée après uro-sélectan).

Diverses recherches de laboratoire montrent : un métabolisme basal à + 37 p. 100 et une augmentation dans le sang du cholestérol, du sodium, du potassium et du glutathion réduit. Tous ces signes, joints à une hypertension artérielle, plaident en faveur d'un hypersurrénalisme.

En résumé, il s'agit d'une femme qui a présenté un syndrome de virilisme avec hirsutisme, chez laquelle il a été procédé d'abord à une ovariectomie droite pour tumeur solide de l'ovaire droit, *qui a été suivie de guérison de son hirsutisme et d'amélioration de ses troubles psychiques*. Trois ans plus tard, récurrence, traitée par une hystérectomie totale, cette fois sans amélioration; et qui, actuellement, présente des signes d'un virilisme qui semble dû à une *tumeur cortico-surrénale gauche*.

Il nous a été donné de revoir cette malade le 6 juillet 1939 avec M. le Professeur Jeanneney. Celui-ci a bien voulu nous apprendre qu'une lombotomie suivie de surrénalectomie

gauche n'a montré, après examen histo-pathologique, aucune néoplasie de la glande.

Cette intervention a eu cependant le grand mérite de ramener la tension artérielle à la normale : Mx, 14; Mn, 8.

Mais les crises génitales persistent, avec toutefois moins d'intensité qu'auparavant; l'hirsutisme reste discret, la malade continuant cependant à s'épiler le visage. Par contre, le clitoris semble s'être développé encore un peu plus.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE

Il ne semble pas, après l'exposé de ces trop longues observations, que l'on puisse ajouter autre chose à la symptomatologie de l'arrhénoblastome.

Aussi, nous contenterons-nous seulement, pour la clarté des idées, de faire la synthèse des signes un peu épars rencontrés dans ces tableaux cliniques, dont la toile de fond, si elle est toujours la même, encadre un certain nombre d'éléments diversement groupés.

Cette toile de fond, nous la connaissons bien maintenant. Elle est constituée essentiellement par l'apparition d'un *virilisme secondaire* chez une femme jusqu'alors normale, par la constatation clinique fréquente d'une *tumeur ovarienne*, enfin et surtout par la *disparition* rapide ou seulement progressive de ce virilisme, avec retour vers l'habitus féminin lorsque la tumeur a été extirpée.

I. — *Le syndrome « virilisme ».*

Syndrome survenant chez la femme pubère (par opposition aux hermaphrodismes vrai ou faux qui sont congénitaux), caractérisé par la disparition chez elle des signes spécifiquement féminins (déféminisation) et l'apparition des caractères sexuels secondaires masculins, qui, normalement, font défaut chez la femme (masculinisation) (Jeanneney).

a) SIGNES DE DÉFÉMINISATION.

Disparition des règles. — Le cycle menstruel devient irrégulier, pour faire place à une aménorrhée totale. Cette aménorrhée est rebelle à tous les traitements. C'est de beaucoup le signe le plus précoce, précédant les autres parfois de plusieurs années.

Atrophie des seins. — Par involution du tissu glandulaire et par disparition du matelas graisseux sous-cutané. Quelquefois on note une sécrétion de colostrum, mise en évidence en pressant le mamelon (obs. I).

Disparition du pannicule adipeux à disposition féminine. — La graisse sous-cutanée chez la femme, surtout chez celle du type asthénique (morphologie plus spécialement féminine), s'accumule, de préférence, dans la région rétro-mammaire, dans la partie inférieure du ventre et de la région pubienne, autour des hanches et dans les fesses : en somme, dans la moitié inférieure du corps. C'est celle-là qui disparaît d'abord lorsqu'il y a virilisme (Marañón). Puis la fonte graisseuse progresse et s'étend à tout l'organisme; aussi les muscles deviennent-ils saillants, pour donner au facies son aspect rude et aux jambes leurs caractères athlétiques.

Perte de la finesse de la peau. — D'une façon générale, nous pouvons dire que la peau de la femme normale est plus glabre, plus délicate et satinée, moins pigmentée que celle de l'homme. Les glandes sébacées y sont moins abondantes que chez le mâle, ce qui explique sa moins grande prédisposition aux éruptions d'acnés et de furoncles (Marañón). Ces deux affections et la pigmentation cutanée apparaîtront chez nos malades (obs. I, II et IX).

b) SIGNES DE MASCULINISATION.

Hirsutisme viril. — C'est, après l'aménorrhée, le signe qui attire le plus rapidement l'attention de la malade et celle de l'observateur :

1° *Les cheveux*. — Ils commencent à disparaître des angles fronto-pariétaux, jusqu'alors recouverts, donnant lieu à la « calvitie frontalis adolescentium », fréquente chez les jeunes gens à partir de la puberté et de règle chez l'homme après 25 ans. Ce sont ces plaques d'alopecie que présentait la malade de l'observation IV et qui disparurent après l'intervention.

2° *Les poils*. — Pilosité du visage : joues, menton, lèvre supérieure, région sous-maxillaire, aboutissant à la formation d'une barbe, de moustaches et de favoris qui nécessitent l'usage souvent quotidien du rasoir.

Sur la poitrine, on assiste à l'apparition d'une touffe poilue entre les seins; les poils circonscrivent l'aréole et le mamelon; en arrière, ils occupent la région interscapulaire.

La pilosité pubienne est à type masculin : pilosité plus touffue, se prolongeant en haut jusqu'au nombril, en suivant la ligne médiane de l'abdomen et envahissant en arrière le périnée et la marge de l'anus.

Les avant-bras et les jambes sont constamment atteints.

Dans des cas plus rares, ce seront les bras et la région deltoïdienne. La disposition « faunesque » (Marañon) est exceptionnelle : le tronc et les bras sont glabres ou presque, tandis que les membres inférieurs, le sacrum, les fesses et le pubis sont couverts de poils (obs. VI).

Anomalie du développement du système osseux. — Chez les sujets jeunes seulement, où le bassin ne se développe pas. Il y a alors inversion du rapport des diamètres bitrochantérien et bisacromial (obs. II).

Modifications de la voix et du larynx. — Le larynx reste, chez la femme normale, à l'état hypoévolutif; il se développe complètement chez l'homme, aussi bien en ce qui concerne sa morphologie générale, qui se juge extérieurement par l'existence ou l'absence de la « pomme d'Adam », que par la grandeur et la grosseur des cordes vocales.

L'ouverture de la glotte augmente plus chez l'homme que

chez la femme, et c'est de cette inégalité de développement que dépend directement la différence de timbre entre les voix d'hommes et de femmes, d'une si grande valeur spécifique au point de vue sexuel (Marañón). Huit sur dix des observations présentées nous montrent cette modification du timbre de la voix, qui, de soprano, passe au baryton. Chez presque toutes ces malades, nous avons vu aussi un larynx augmenter de volume, augmentation traduite par la saillie de la pomme d'Adam et par l'image laryngoscopique.

Examen gynécologique. — Les résultats en sont variables quant à l'aspect des grandes et des petites lèvres ou à celui du vagin. Tantôt, les formes et dimensions en sont normales, tantôt ces organes sont hypoplasiés. Plus constantes sont les modifications de l'utérus et de l'ovaire sain lorsqu'ils sont accessibles à la palpation : dans ces cas, on les trouve involués, plus petits qu'à l'ordinaire.

Par contre, il est un organe qui se trouve dans presque tous les cas augmenté de volume : c'est le clitoris. Cette hypertrophie clitoridienne, jointe à l'aménorrhée, à l'hirsutisme et à l'abaissement du timbre de la voix, contribue à former la tétrade symptomatique du virilisme.

Naturellement, cette hypertrophie est variable d'une malade à l'autre : l'organe mesure 2 cm. 5 chez la malade de Baldwin et Gafford, 4 centimètres chez celle de Lusuy, 5 centimètres enfin dans les deux observations de Neumann et de Sedlis. Plus il est volumineux, plus il se rapproche morphologiquement du pénis, différenciant à son extrémité gland, prépuce et sillon balano-préputial, il n'y manque que le méat urétral. Ce clitoris est particulièrement irritable et entre facilement en érection.

Modification du psychisme et de l'instinct sexuel. — L'intelligence ne subit pas de modification en général. Elle baisse cependant chez la malade de Lusuy.

Le caractère, par contre, est beaucoup plus souvent atteint : ce n'est pas là une conséquence physiologique directe de

l'arrhénoblastome, mais le résultat de la constatation par la malade elle-même de modifications dans la forme et dans l'instinct de sa personnalité.

Ces monstruosités physiques font le vide autour d'elle, et plus particulièrement dans ses relations masculines. Déjà délaissée par ses semblables, elle se mettra d'elle-même à l'écart, consciente du caractère peut attrayant de sa personne. Elle devient triste, taciturne. Mais plus encore que ces modifications morphologiques, les anomalies de l'instinct sexuel, qui demeurent parfaitement connues de la malade, sont à l'origine de ces dépressions nerveuses.

A un premier degré, c'est *l'indifférence sexuelle* : l'homme ne présente plus aucun attrait. Si les rapports sont inévitables, on les acceptera avec soumission, sans goût, voire même avec dégoût; dans ce cas, ils ne provoqueront aucun plaisir; c'est la frigidité la plus complète avec disparition de l'orgasme, s'il existait auparavant. C'est le cas de la malade de l'observation VI, qui, malgré sa répulsion pour l'acte sexuel, s'offrait à son mari, mettant un point d'honneur à cacher sa déchéance physiologique.

A un degré de plus, c'est *l'inversion sexuelle* : la malade de Schockaert (obs. IX) ressentait « des désirs inassouvissables ». Celle de M. Jeanneney était tourmentée par des cauchemars orgiaques où elle se voyait avec des femmes et des petites filles. Celle d'Hitzanidès avait de l'attirance pour la femme. Ces déformations de l'instinct sexuel vont quelquefois de pair avec une hyperexcitabilité clitoridienne : témoin encore la malade du professeur Jeanneney, qui analyse ses douleurs indéfinissables dans la région périnéale comme des besoins impérieux de rapports et qui ne sont soulagées que par la masturbation clitoridienne. Seule, cette manœuvre est capable de procurer l'apaisement et l'assouvissement recherchés et pour l'obtention desquels les rapports demeurent inopérants.

Autre forme de l'hypersensibilité clitoridienne, et qui est bien, celle-la, témoin de la transformation virile de la phy-

siologie féminine : c'est le cas de la malade de l'observation III, qui, pour toute altération de son comportement sexuel, avait seulement vu se rapprocher le moment de l'apparition de l'orgasme. L'acte devenait bref comme celui d'un homme. La preuve que cette modification était bien due à une perturbation hormonale, c'est que tout rentra dans l'ordre après extirpation de la tumeur.

II. — *La tumeur ovarienne.*

Le diagnostic clinique d'arrhénoblastome ne peut pas et ne doit pas être posé sans la constatation par l'examen gynécologique d'une tumeur annexielle. Nous verrons plus loin que pareille découverte, accompagnant un syndrome de virilisme, même après constatation de la tumeur *de visu* par la laparotomie, ne peut que faire supposer la nature de l'affection : il n'est pas défendu en effet à une femme de « se masculiniser » et d'abriter en même temps une tumeur ovarienne qui ne soit pas masculinisante.

La tumeur responsable des modifications morphologiques exposées plus haut est bien variable dans ses dimensions.

Tantôt manifeste, c'est elle qui attirera l'attention d'une malade peu préoccupée par ailleurs d'un hirsutisme discret qui ne l'inquiétera pas. C'est cette augmentation de volume de l'abdomen consécutive au développement de la tumeur pelvienne qui amènera au chirurgien les malades des observations IV et VIII. Dans le premier cas, Baldwin et Gafford ont mesuré la masse annexielle; elle avait 35 centimètres de diamètre; Hitzanidès, dans le second cas, la fait remonter bien au-dessus de l'ombilic.

Les autres cas extrêmes sont, au contraire, représentés par des arrhénoblastomes impalpables, voire même non décelables au toucher vaginal ou rectal. Lusuy, après avoir écarté l'hypothèse d'une lésion hypophysaire ou surrénale, et devant la persistance d'un syndrome de virilisation irréductible, se décide à laparotomiser sa cliente; c'est ainsi qu'il

découvre une tumeur ovarienne droite de la grosseur d'une mandarine qu'il n'avait pu mettre en évidence par le toucher vaginal.

Schockaert, lui, ne la trouve qu'à un ultime toucher rectal, en relâchant les muscles pelvi-périnéaux par l'anesthésie générale (le toucher vaginal avait été impossible, l'hymen étant intact).

Le plus souvent, l'hirsutisme fait rechercher la tumeur pelvienne, et on la reconnaît soit par le palper abdominal, soit par le toucher vaginal. Il n'est pas rare qu'elle atteigne le volume d'une tête d'enfant (obs. I, II et III) et elle entraîne alors souvent des phénomènes douloureux par compression. Dans l'observation de Strassmann, on l'avait prise pour une grossesse de quatre mois : diagnostic rectifié par le toucher.

Enfin, dans certaines circonstances, c'est un accident aigu qui amène la malade au médecin : torsion du pédicule (obs. VII), hémorragie interne (obs. X).

III. — *La tumeur enlevée, le virilisme disparaît.*

C'est là la preuve irréfutable que tous les troubles étaient bien dus à l'activité fonctionnelle du néoplasme. C'est le seul signe qui permette, en dehors de toute considération histologique, d'affirmer le caractère virilisant de la tumeur. L'équation : *virilisme + tumeur ovarienne = arrhénoblastome* est fausse ou du moins inacceptable si l'on n'ajoute pas la proposition suivante : *virilisme + ablation de la tumeur = guérison*.

Cette contre-épreuve thérapeutique est donc le troisième terme indispensable pour poser cliniquement le diagnostic d'arrhénoblastome :

— la menstruation, qui, dans certains cas, avait disparu depuis de longues années, reparait d'abord, généralement trente jours après l'intervention, parfois un peu plus tard (si toutefois l'ovaire sain a été conservé);

— les seins retrouvent leur plein développement, par prolifération du tissu glandulaire et par apport de tissu adipeux. Des sensations de picotement, de tension au niveau de la mamelle, traduisent subjectivement cette rénovation.

Le pannicule adipeux vient par ailleurs occuper les places qui lui sont réservées dans l'organisme féminin. Les muscles retrouvent leurs dimensions normales, si bien que, progressivement, tous ces phénomènes contribuent à redonner au corps les courbes pleines de la silhouette féminine.

Les poils tombent ensuite, le plus souvent dans l'ordre inverse de leur apparition.

Le clitoris régresse dans des proportions variables, mais généralement faibles.

Quant à la voix, dans la plupart des cas, elle conserve son caractère grave et rude. Ceci se comprend aisément si l'on songe que le timbre est la conséquence directe du degré d'ouverture de la glotte, lui-même conditionné par les dimensions d'un organe dont la charpente osseuse et cartilagineuse est mal faite pour se prêter à une involution considérable.

Il est encore plus remarquable d'assister à un retour dans le sens féminin du psychisme et de l'instinct sexuel. L'observation VI est à ce point de vue fort significative; elle nous apprend de plus que, après quatre ans d'une vie conjugale stérile, la malade devint enceinte un an après l'extirpation de son arrhénoblastome; maternité suivie bientôt d'une seconde grossesse menée à terme comme la première et suivies toutes deux d'une longue période d'allaitement. Existe-t-il, à la vérité, des caractères physiologiques plus spécifiquement féminins ?

Ces trois signes : virilisme, tumeur ovarienne, disparition de l'hirsutisme et amélioration des troubles sexuels après ablation de la tumeur, ne les avons-nous pas dans l'observation X ?

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avec des manifestations fonctionnelles aussi nettes et aussi constantes, on s'attendrait à trouver, à la base de ces troubles, un substratum anatomique toujours identique et parfaitement défini. Il n'en est rien, et la structure histologique de l'arrhénoblastome est propre à dérouter l'anatomo-pathologiste le plus averti. Nous envisagerons l'anatomie macroscopique, et en second lieu l'anatomie microscopique.

I. — *Anatomie macroscopique.*

Nous avons déjà vu qu'en dehors de toute intervention, la clinique permettait déjà de reconnaître certaines tumeurs, soit par la simple inspection, soit seulement par le palper; nous avons vu enfin que certaines d'entre elles demeuraient cliniquement inappréciables. Aussi n'insisterons-nous pas davantage sur ces variations du volume qui peut aller de celui d'une prune à celui d'une tête d'adulte.

Il s'agit tantôt d'une masse, consistante, homogène, tantôt d'une masse mi-solide, mi-kystique. C'est cette dernière variété qui semble la plus fréquente. La surface en est alors lisse, bosselée, de teinte bleuâtre, ecchymotique, alternant avec des plages jaunâtres ou grises qui correspondent aux parties solides, parenchymateuses. Voici la description que donne Hitzanidès de l'arrhénoblastome extirpé chez la malade de l'observation VIII; elle correspond à la majorité des tumeurs de ce groupe : « sa surface est lisse, avec de légères bosselures, certaines sont gris bleuâtre, formées par de petites poches kystiques. La partie solide est de consistance uniforme, de couleur gris clair : par places, elle a

un aspect fasciculé, jaune clair. En différents endroits, on reconnaît de nombreux foyers hémorragiques et nécrotiques. Les kystes ont un volume variable, il y en a de petits à peine visibles à l'œil nu, les plus gros ont la dimension d'une noix, ces derniers contiennent une substance épaisse, brunâtre ou grisâtre. »

Dans aucune de ces cavités on ne trouvera de poils ou autres éléments permettant de songer à une origine tératologique.

Dans les tumeurs uniquement solides, toujours les plus petites, « la surface est irrégulière, de coloration par place blanc nacré, ainsi que celle d'un ovaire; ces inégalités de coloration se trouvent sur la coupe, qui montre un parenchyme tumoral solide et assez homogène ». Ainsi se présentait l'arrhénoblastome de la malade de l'observation V (Lusuy).

Le plus souvent, l'arrhénoblastome est une tumeur bien encapsulée, ne contractant pas d'adhérences avec les organes voisins. Il n'en est pas toujours ainsi; dans le cas de Kleinhaus, il y avait envahissement des organes pelviens. Non enlevée, la tumeur, en effet, finit par se comporter comme tous les néoplasmes malins. L'ascite apparaîtra souvent à cette phase de son évolution.

Enfin, il est des cas où un accident aigu mécanique vient compliquer la situation : torsion du pédicule, rupture d'un kyste hémorragique (Jeanneney).

L'utérus, la plupart du temps, est à type infantile; quant à l'ovaire du côté opposé, il revêt tous les caractères d'un ovaire ménopausique : il est petit, atrophique, scléreux, dépourvu de tout signe d'activité.

II. — *Anatomie microscopique.*

Ici, plus que partout ailleurs, il sera indispensable, pour faire un examen microscopique correct et à l'abri de bien des erreurs, de disposer non pas de deux ou trois prépa-

rations puisées çà et là au hasard du couteau, mais d'un grand nombre de lames répondant à des portions multiples et variées de la pièce, et méthodiquement choisies. Nous demeurons pour cette raison entièrement persuadés que le diagnostic de « tumeur d'origine wolffienne », porté par M. le Professeur Dubreuil sur cette unique préparation qu'il a bien voulu de nouveau examiner et nous montrer, ne répond qu'à une infime partie seulement de cette tumeur récidivante opérée pour la deuxième fois par M. le Professeur Jeanneney. Nous demeurons convaincu que si les lames avaient été multipliées, des détails du plus haut intérêt diagnostique n'auraient pas manqué d'attirer l'attention de l'anatomo-pathologiste. C'est pour cette raison aussi que le diagnostic de « métastase d'une tumeur mucipare d'origine gastrique ou intestinale probable » porté par M. le Professeur Sabrazès, après examen de la première pièce opératoire de la même malade, n'aurait pas été un diagnostic définitif si l'examen avait pu porter sur des fragments multiples et dispersés. S'il s'était agi véritablement d'une tumeur de Kruckenberg, la malade ne serait pas vivante encore aujourd'hui, cinq ans après l'opération... On ne voit pas non plus, si tumeur de Kruckenberg il y avait eu, comment son extirpation aurait amené cette disparition si nette et si rapide de l'hirsutisme.

Robert Meyer estime que l'on doit classer les arrhénoblastomes en deux catégories, d'inégale importance, d'après leur structure histologique.

Première catégorie.

Elle est elle-même subdivisée en trois groupes comprenant des tumeurs appelées par Meyer tumeurs « mâles, testiculaires de l'ovaire ».

PREMIER GROUPE : *Adénome testiculaire tubulaire de l'ovaire.*

A la vérité, cette tumeur de l'ovaire avait déjà été décrite par Pick en 1905, c'est lui d'ailleurs qui les avait ainsi dési-

gnées : « adenoma tubulare testiculare ovarii », à cause de l'analogie structurale frappante qu'il avait cru pouvoir leur trouver avec les adénomes testiculaires que l'on voit chez les cryptorchides et qui ont été bien décrits en France par les Professeurs Chevassu et Lecène.

D'ailleurs, la tumeur de Pick n'avait pas provoqué chez la malade dont elle provenait de signes de masculinisation. C'est là d'ailleurs un fait général sur lequel Meyer a tout de suite insisté : les signes cliniques de virilisme sont d'autant plus accusés que la structure histologique de la tumeur responsable s'éloigne de ce type simple, schématique de l'adénome testiculaire.

« Cet adénome est formé de lobules réguliers, séparés par du tissu conjonctif lâche. Dans ces lobules, on voit de nombreux tubules et des amas épithéliaux pleins, avec toutes les transitions entre ces amas pleins et les tubules. Entre les tubes existent de grandes cellules arrondies, à protoplasma vésiculeux, riches en graisses, biréfringentes, mais sans cristalloïdes et sans pigments. A ces détails cytologiques près, la morphologie de ces grands éléments est celle des cellules interstitielles du testicule.

DEUXIÈME GROUPE : *Très atypique.*

A première vue, il n'existe aucune ressemblance histologique entre ce groupe et le précédent. On dirait un sarcome fuso-cellulaire dont le tissu connectif, dense ou lâche, renferme par endroits soit des îlots, soit des travées ou cordons de cellules épithéliales, petites, cubiques ou cylindriques. Ces petites cellules, fortement basophiles, donnent au boyau qu'elles constituent une coloration foncée qui tranche sur la teinte plus claire, uniforme, du tissu fibro-sarcomateux. De place en place, et en quantité très variable, on reconnaîtra dans le stroma tumoral quelques petits îlots de ces grandes cellules à vacuoles graisseuses déjà rencontrées dans l'adénome testiculaire et que l'on assimile aux cellules de Leydig du testicule.

TROISIÈME GROUPE : *Intermédiaire.*

C'est celui que l'on rencontre le plus fréquemment; identique par places au groupe sarcomateux, se rapprochant ailleurs du testicule cryptorchide, Meyer et Neumann l'avaient désigné sous le nom « d'adenoma testiculare ovarii partim carcinomatosum ».

Une recherche attentive et minutieuse pourra mettre en évidence ces déhiscences intratrabéculaires qui font la transition entre le tubule vrai et le cordon plein. Dans un grand nombre de tumeurs, ce parenchyme tumoral dense est parsemé de formations kystiques, d'importance très variable : ou bien ce sont de véritables petits kystes dont la paroi est tapissée d'une ou de plusieurs couches de cellules cubiques sans caractères de malignité, ou bien il s'agit de pseudo-kystes par fonte cellulaire nécrotique. Ces énormes tumeurs rencontrées dans quelques-unes de nos observations ne sont dues qu'au développement exagéré d'une ou de plusieurs de ces formations.

Ces deux dernières classes de tumeurs, à l'opposé de la première, donnent des signes de masculinisation très nets.

Voilà brièvement exposées les divisions que Meyer établit dans un premier groupe de tumeurs masculinisantes de l'ovaire qu'il englobe sous le nom de tumeurs *mâles* ou *testiculaires*. Cette catégorie est de beaucoup la plus importante, par opposition à la deuxième catégorie.

Deuxième catégorie.

Elle ne compte que cinq observations (Söllheim, Esau-Buttner, Cosăcesco, Drăganescu et Dinichiottu, Schuize-Bingel, Novak et Wallis).

Les tumeurs de cette deuxième catégorie ont une structure toute différente : « leur architecture — nous dit Varangot — rappelle absolument celle d'une glande à sécrétion interne, le stroma est limité à un fin réticulum intercellulaire et les capillaires sont très nombreux au contact des cellules. »

Les éléments cellulaires sont volumineux, mesurant 10 à 15 μ . Le protoplasma, finement granuleux et acidophile, ne contient pas de pigments ni de cristalloïdes. Ces cellules apparaissent remplies de lipoïdes, colorables au Soudan, qui, en lumière polarisée, sont biréfringents. Autant de caractères qui permettent de penser que ce sont des esters de cholestérol (Huguenin et Varangot).

Dans cette étude anatomo-pathologique, nous sommes frappé par ce fait que, quelle que soit l'architecture tumorale et la variété des éléments rencontrés, il existe un type cellulaire que l'on retrouve dans toutes les tumeurs masculinisantes de l'ovaire. Sans doute la disposition de ces éléments est-elle différente d'un groupe à l'autre, mais leur morphologie et leur structure, à quelques petits détails cytologiques près, demeurent toujours les mêmes : nous voulons parler de ces grandes cellules à contenu graisseux qui constituent, à elles seules, le parenchyme tumoral des néoplasmes de la deuxième catégorie de Robert Meyer. Beaucoup pensent, comme nous l'avons vu, que ces cellules sont identiques aux cellules interstitielles du testicule. Mais leurs caractères ne sont pas si nettement tranchés qu'il soit défendu d'en faire autre chose que des cellules de Leydig. Aussi, Cosacesco en fait-il des cellules lutéiniques, Schiller et bien d'autres, des cellules de la cortico-surrénale, et plus particulièrement de la zone réticulée de cette glande. Quoi qu'il en soit, tous sont d'accord pour voir en ces éléments le point de départ de la substance virilisante. Toutefois, les auteurs qui en font d'authentiques cellules interstitielles sont les plus nombreux : c'est la théorie la plus admise aujourd'hui, parce que c'est la plus logique et la plus séduisante du point de vue embryologique et du point de vue physio-pathologique. Meyer en est le promoteur, le premier partisan, mais le partisan un peu trop absolu : aussi ne se contente-t-il pas seulement de reconnaître dans l'arrhéno-blastome l'élément endocrine du testicule. Il établit dans son hypothèse, fort séduisante il est vrai, le parallélisme le plus

parfait entre la glande mâle et la tumeur virilisante, puisqu'il compare les formations épithéliales tubulaires rencontrées dans l'arrhénoblastome aux tubes séminifères eux-mêmes. N'allons pas trop loin et ne faisons pas comme Taylor, Wolfermann et Krock, qui disent : « Les tubes sont constitués par une seule rangée de cellules épithéliales allant du type cylindrique au type cubique ne présentant pas de basale. Dans un certain nombre de lumières tubulaires, des détritits cellulaires et des matériaux coagulés se sont accumulés et on peut en trouver quelques-uns dont l'aspect piriforme peut faire penser à un spermatozoïde atypique. » Nous pensons, avec E. Norris, que rien dans cette description ne peut décemment évoquer l'idée d'une spermatogénèse, et l'on y devine plutôt une interprétation voulue, inspirée par le désir de rattacher la tumeur à une origine testiculaire certaine. Il vaut mieux rester plus circonspect, d'autant plus que la présence de cellules interstitielles du testicule suffit, à elle seule, pour expliquer le pouvoir virilisant de l'arrhénoblastome.

CHAPITRE V

PATHOGENIE

L'hermaphrodisisme vrai est un fait bien établi. On sait qu'il s'agit d'un état où les deux tissus germinaux coexistent dans une même gonade (ovaire-testicule ou ovo-testis) avec intersexualité du reste des caractères sexuels : organes reproducteurs, caractères sexuels secondaires, etc. (Marañón).

C'est un état congénital. Comme toutes les malformations congénitales, cette malformation s'explique très bien par l'étude du développement embryologique de l'organe intéressé.

Le virilisme, secondairement développé chez une femme jusque-là normale, est aussi un état intersexuel, mais un état intersexuel acquis dû à l'apparition, comme nous l'avons vu, d'un second tissu gonadal hétéro-sexuel au sein du tissu gonadal primitif.

Le problème se ramène à deux propositions. Expliquer :

- 1° la possibilité du développement dans l'ovaire d'un tissu à potentialité sexuelle masculine;
- 2° le pourquoi de ce développement.

La deuxième question restera en suspens. Y répondre serait découvrir la pathogénie des néoplasmes en général. Nous n'en sommes pas encore là...

La première proposition nous ramène un peu au problème de l'ovo-testis : c'est pour cela que nous nous permettrons de rappeler brièvement l'histogénèse des glandes génitales :

Les glandes sexuelles féminine ou masculine s'esquissent vers la fin du premier mois de la vie intra-utérine grâce à l'hyperplasie de l'épithélium coelomique le long de la face

médio-ventrale du mésonéphros ou corps de Wolff. Cette prolifération épithéliale est connue sous le nom d'*épithélium de Waldeyer* au moment où l'on voit apparaître au sein des cellules cœlomiques d'autres cellules plus grosses et plus claires appelées *gonocytes primitifs* ou *gonoblastes*. Ces gonoblastes sont sexuellement indifférenciés et semblent disparaître après avoir provoqué le développement de la gonade. Une prolifération mésenchymateuse réactionnelle sous-jacente soulève l'épithélium germinatif de Waldeyer donnant l'*éminence génitale*, qui est en rapport avec la saillie du mésonéphros.

L'éminence génitale est pénétrée par des cordons cellulaires issus de l'épithélium germinatif, qui prolifère activement. Ces cordons sont constitués de petites cellules avec de loin en loin des cellules plus volumineuses désignées sous le nom de *gonocytes secondaires*. Cette éminence génitale contient également l'organe de Mihalcovicz développé aux dépens du mésonéphros, du moins pour les classiques, car Félix en fait une dépendance des cordons germinatifs.

La glande est donc à ce stade formée par une masse de tissu mésenchymateux sillonnée par une multitude de cordons cellulaires issus de l'épithélium germinatif : elle est à ce stade indifférente.

La glande cortico-surrénale reconnaît également une origine cœlomique. Elle se développe non loin de l'éminence génitale, entre celle-ci et la racine du mésentère.

Voici donc deux formations glandulaires presque contiguës et issues d'un même tissu originel; il n'est donc pas surprenant de trouver dans l'ovaire lui-même et le long du tractus uro-génital des cortico-surrénales accessoires aberrantes, qui ont été entraînées par la glande génitale lors de sa migration.

La glande mâle.

L'organe de Mihalkovicz entre en connexion avec les cordons germinatifs. Le réseau épithélial est maintenant

continu; les boyaux cellulaires n'ont plus qu'à se creuser en tubules pour donner les tubes séminifères. Pour les unicistes, les petites cellules donneront et les éléments sertoliens et les spermatogonies, alors que pour les dualistes ces mêmes petites cellules ne formeront, par leur fusion, que le syncytium de soutien, les éléments nobles ou spermatogonies provenant de l'évolution des gonocytes secondaires que les unicistes veulent voir fondre et disparaître.

A la périphérie, le mésenchyme s'insinue sous l'épithélium germinatif, le séparant ainsi du reste de la glande, formant à celle-ci une enveloppe fibreuse : l'albuginée.

Quelle est l'origine des cellules interstitielles ?

Les classiques les veulent issues du mésenchyme lui-même, alors que Félix en fait des éléments dérivés des cordons germinatifs, c'est-à-dire des éléments de souche cœlomique.

Chez l'adulte, leur structure se rapproche beaucoup de celle des cellules cortico-surrénales, qui, on le sait, reconnaissent une origine endodermique. Voilà un fait qui plaide plutôt en faveur de la théorie de Félix.

La glande femelle.

La première poussée au stade indifférent (cordon germinatif) constitue, dans le cas de l'ovaire, les *cordons médullaires*. Ils présentent la même structure histologique que ces travées épithéliales que nous avons vu devenir, à un stade plus avancé, des tubes séminifères, lorsque la glande évolue vers le type mâle.

Quand il s'agit d'un ovaire, cette première poussée est refoulée vers le hile glandulaire (au contact des éléments wolffiens) par la progression d'une deuxième prolifération (cordons de Valentin-Pflüger) de l'épithélium germinatif.

Ainsi repoussé et comprimé, cet amas épithélial s'atrophie au niveau du hile ovarien, où la persistance de quelques éléments de nature indifférente mais de « signification mâle » constitue le rete-ovarii.

La destinée de ces cordons de Valentin-Pflüger ne nous intéresse guère ici; on sait que par fragmentation ils donneront des follicules primordiaux, de courte durée d'ailleurs, puisqu'ils sont définitivement remplacés à la naissance par d'autres follicules primordiaux issus d'une troisième et dernière prolifération de l'épithélium cortical.

Il faut retenir de tout ceci que la première prolifération intramésenchymateuse de l'épithélium germinatif, qui est dite prolifération indifférente, est, en réalité, une poussée épithéliale de potentialité mâle: c'est d'elle que dérive, par simples modifications cytologiques *in situ* et sans aucun autre apport exogène, le testicule définitif. Lorsque c'est un ovaire qui est en formation, cette poussée épithéliale reste éphémère; elle ne disparaît pas cependant entièrement, puisqu'il en subsiste quelques vestiges atrophiés au niveau du rete-ovarii. Il n'en demeure pas moins vrai que ces vestiges, si réduits soient-ils, gardent une potentialité mâle, et que c'est dans ces quelques rares îlots masculins qu'il faut voir l'élaboration d'une hormone mâle, dont la présence dans le sang féminin est aujourd'hui établie.

Si cette régression morphologique ne se fait que partiellement, l'amas épithélial primitif va continuer à évoluer pour son propre compte dans le sens mâle qui lui était désigné, au contact de la deuxième prolifération à destinée féminine. Il en résulte, dans une même gonade, la présence simultanée des deux tissus germinaux: c'est l'ovo-testis dont l'aboutissant physiologique est l'hermaphrodisme vrai, qui est congénital. Chez la femme normale, le rete-ovarii gardera pendant toute sa vie, insérés dans un tissu fibreux, ces quelques vestiges cytologiques masculins; ces vestiges sont des reliquats de cordons épithéliaux dits « indifférents » et quelques cellules interstitielles, qui ont suivi le même sort que les cordons dont elles dérivent.

A tout moment, sous l'effet d'une incitation inconnue (puberté et grossesse peuvent en être la cause), ces îlots, jusque-là silencieux, peuvent recouvrer l'activité karyokiné-

tique d'antan, reproduisant alors, plusieurs années après, l'image histologique d'une glande dite indifférente avec cordons épithéliaux et parfois tubules si l'évolution est plus avancée. Mais jamais le développement n'ira jusqu'à maturité pour donner des tubes séminifères authentiques, comme certains ont voulu en voir. Ainsi se forment les tumeurs de la première catégorie de Robert Meyer. Cette conception est trop simple et trop logique pour répondre à la réalité. Retenons-la, cependant, elle satisfait l'esprit.

Quant aux tumeurs de la deuxième catégorie, elles seraient la conséquence du développement tardif d'inclusions cortico-surrénales aberrantes, si toutefois, comme on le pense, les cellules que l'on y trouve reconnaissent bien cette origine. Adressons-nous à la physio-pathologie pour savoir ce qu'il faut en penser.

CHAPITRE VI

PHYSIO-PATHOLOGIE

Le mécanisme de la masculinisation dans l'arrhénoblastome semble bien, comme d'ailleurs Meyer l'avait prévu, le résultat de la mise en circulation d'une *hormone mâle*. Quant à la nature exacte de cette hormone, l'examen histologique de la plupart de ces néoplasmes laisse supposer qu'elle est plus particulièrement *testiculaire*. On a cherché à apporter la démonstration expérimentale de cette activité endocrinienne; Novak et Wallis ont préparé un extrait à partir de la tumeur : son injection au chapon n'a apporté aucune modification de la crête. Comme le dit Varangot, « ce fait n'a aucune valeur démonstrative, le fragment extrait était de petit volume, et, d'autre part, une extraction ne surprend qu'un instant dans une sécrétion continue ». C'est pour cette raison que l'on s'est adressé à l'hormone mâle elle-même, préparée synthétiquement, qui permet une expérimentation prolongée et dont la manipulation est plus aisée. On emploie soit *l'androsterone*, soit *la testostérone*, qui est six fois plus active, ou l'un de ses esters. Les résultats varient avec les espèces animales utilisées et pour les mêmes animaux avec les expérimentateurs eux-mêmes, suivant les doses et les techniques employées. Quoi qu'il en soit, les sujets de laboratoire s'éloignent quelque peu de l'espèce humaine, et il est évident, comme le fait remarquer Varangot, que « l'hirsutisme, les troubles de la voix et du psychisme, si marquants chez la femme, n'ont pas d'équivalent chez les petits mammifères ». Il n'en est pas moins vrai aussi, comme le dit cet auteur, que le comportement sexuel de ces mêmes petits animaux « est soumis,

dans son déterminisme, aux mêmes grandes influences que celui des mammifères. ». Les sujets de laboratoire les plus utilisés sont les gallinacés et les petits rongeurs. Dans le premier cas, on juge des effets masculinisants de la substance androgène par la mesure du développement de la crête chez le chapon. Dans le second cas, si l'on s'adresse aux jeunes rats castrés, c'est le même signe positif de masculinisation que l'on observe en déterminant l'augmentation de poids de la prostate. Si l'on s'adresse, au contraire, à la souris on provoquera par les mêmes injections d'abord l'arrêt de l'œstrus chez l'animal pubère (défémisation), puis les expériences se poursuivant assez longtemps, une congestion, voire même une hypertrophie clitoridienne (masculinisation). Ce dernier résultat, hypertrophie du clitoris, s'obtient d'autant mieux que l'animal est plus jeune, il reste négatif si l'on s'adresse à l'animal adulte (Lacassagne et Raynaud).

Chez la femme, « il semble que l'on ait observé aussi, dans certaines conditions, l'arrêt de la menstruation, une hypertrophie du clitoris et un léger abaissement du timbre de la voix. L'hypertrichose n'a pas été notée; il est vrai que ces essais n'ont pas été, à juste titre, poursuivis bien longtemps, et à de hautes doses » (Brocq).

Dans l'observation IX, la malade, avant d'être vue par Schockaert, avait reçu — traitement un peu paradoxal — de l'androstrine Ciba. C'est à ce traitement qu'elle attribuait une recrudescence subite de sa pilosité. Ce sont des résultats d'un autre ordre avec une thérapeutique analogue que l'on constate chez la malade de l'observation X, qui voit ses crises génitales (besoins impérieux de masturbation clitoridienne) redoubler d'intensité et de fréquence après avoir reçu plusieurs injections de Stérandryl. Aussi la malade se refuse-t-elle à poursuivre une expérience aussi malheureuse.

Dautchakoff, sur des embryons d'oiseaux, a pu changer expérimentalement le sexe par des injections d'hormones hétéro-sexuelles dans l'œuf. C'est un peu la même expérience tentée sur notre propre espèce que réalise la nature

dans l'observation de Paula Xavier et de Abreu Junqueira (obs. VII) : il s'agit d'une femme qui abrite une tumeur mâle de l'ovaire, très peu sécrétante, puisqu'elle n'a pas empêché la grossesse, mais histologiquement très maligne (elle avait été étiquetée carcinome solide de l'ovaire), puisqu'elle avait déjà donné une métastase dans l'ovaire opposé. Cette métastase subit (peut-être du fait de la grossesse) une recrudescence de son activité fonctionnelle, si bien qu'en un mois l'hirsutisme devient très accusé. La grossesse n'est pas menée à terme. L'examen du fœtus, qui est une fille, montre un tel développement du clitoris que, au premier abord, les observateurs avaient cru qu'il s'agissait d'un enfant du sexe masculin porteur d'un hypospadias.

C'est d'ailleurs là un fait d'observation courante au laboratoire que les sujets les plus sensibles à l'hormone hétérosexuelle sont les sujets les plus jeunes, c'est-à-dire ceux qui sont le moins soumis à l'influence de l'hormone primitive et, partant, les plus indifférenciés.

Une des acquisitions relativement récentes de la physiologie endocrinienne sexuelle est cette notion des *équilibres hormonaux* : chaque individu, quel que soit son sexe, libère dans son milieu intérieur, puis dans ses urines, des hormones masculinisantes en même temps que des hormones féminisantes, c'est-à-dire de la testostérone et de la folliculine ou œstrone. Suivant la prédominance quantitative et, par conséquent, fonctionnelle de l'une ou de l'autre et suivant la réceptivité de l'organisme à l'une ou à l'autre, le comportement morphologique et psychique de l'individu se fait dans le sens « mâle » ou dans le sens « femelle ». Il semble même aujourd'hui que la notion de réceptivité de l'individu prenne le pas sur celle de spécificité des hormones; on va jusqu'à prétendre qu'il n'existe qu'une seule et même hormone sexuelle dont l'action est masculinisante ou féminisante, suivant la qualité du récepteur : Butenandt, Courrier et Cohen-Solal montrent que certaines substances voisines de l'hormone mâle (l'androstérine, le méthyl-androstène-diol, l'andros-

tène-diol), sont actives sur la crête du chapon et possèdent, par ailleurs, un pouvoir œstrogène décelable par le test vaginal chez la femelle castrée (Varangot). Ce sont là encore aujourd'hui des considérations un peu théoriques qui ne sont pas faites pour éclaircir la physio-pathologie de l'arrhénoblastome. Restons-en donc à cette notion, peut-être un peu simpliste, de l'équilibre hormonal. La preuve de l'activité masculinisante de l'arrhénoblastome sera faite si des dosages, ou plutôt des tests physiologiques pratiqués avant et après l'intervention, montrent des variations de la teneur du sang ou des urines en hormones sexuelles au profit de la folliculine ou au détriment de la testostérone. Car, avant d'aller plus loin, on peut se demander encore, toujours en vertu de ce principe de l'équilibre hormonal, si le virilisme secondaire chez une femme pubère n'est pas plus simplement le résultat d'une déficience en hormone œstrogène, en d'autres termes si l'arrhénoblastome n'a pas pour conséquence immédiate, par action inhibitrice, le simple freinage de l'activité fonctionnelle de l'ovaire sans qu'il soit besoin, pour obtenir ce virilisme, d'un apport excessif en hormone hétérosexuelle; l'extirpation de la tumeur, en supprimant cette action inhibitrice, ramènerait le balancement hormonal à l'équilibre. N'est-il pas fréquent à la ménopause de constater quelques signes frustes de virilisme, ombre de moustaches, modifications du caractère vers le type masculin, changement de la tonalité de la voix ? Et pourtant cet automne de la vie n'est que le résultat de la suspension du cycle ovarien et de la fermeture consécutive de ces usines de folliculine que l'on appelle les follicules de de Graaf. Mais ces modifications sont fort atténuées et bien loin de ressembler à celles que l'on trouve dans les dix cas que nous avons reproduits. De plus, la simple administration de folliculine devrait dans tous les cas amener, sinon une guérison, du moins une certaine amélioration des troubles présentés : il n'en est rien. La malade de Schockaert avait reçu 10.000 unités de folliculine par semaine en injections sans que la moindre

amélioration ne se manifestât; celle de Douay avait suivi son traitement pendant six mois. Nous sommes donc obligés d'admettre, sans éliminer pour cela l'action inhibitrice de la tumeur sur l'ovaire, la diffusion dans le milieu intérieur d'un excès d'hormone mâle. La démonstration d'un tel processus devrait aisément se faire par l'étude des éliminations hormonales avant et après l'intervention. Malheureusement, c'est une exploration biologique qui n'a presque jamais été entreprise à cause des difficultés d'ordre technique qu'elle oppose. D'autre part, les trop rares résultats publiés ne concordent presque jamais du fait de la diversité des méthodes extractives utilisées; on en est réduit à attacher bien peu d'importance aux résultats absolus et à ne retenir que les relations existant entre les différents chiffres dans chaque expérience.

Il existe actuellement deux procédés universellement adoptés pour le dosage de la testostérone ou mieux de la substance androgène : ce sont le test de la crête du chapon (Fremary, Freud et Laqueur, 1930) et le test de l'augmentation du poids de la prostate chez le rat (Korenchewsky et Dennison, 1934). *L'unité-coq* ou *l'unité-crête* (U.-C.) est la plus petite dose journalière de produit actif, qui, injectée à un jeune coq castré de poids standard, produit une augmentation de 15 p. 100 de la surface de la crête après quatre jours chez les deux tiers des oiseaux en expérience. Par comparaison avec le test de la crête, Korenchewsky et Dennison ont défini *l'unité-rat* comme : « la dose journalière minima de produit actif qui, injectée en deux fois chaque jour, pendant sept jours consécutifs, a au moins trois portées de rats castrés avant le trentième jour de leur vie, produit un taux d'accroissement du poids de la prostate de 40 p. 100 ». Le principe actif, la substance androgène, est extrait de l'urine par des méthodes variables utilisant le chloroforme ou le trichloréthylène. Ces deux unités ne sont pas établies de façon identique par tous les laboratoires, d'où ces différences dans les chiffres obtenus : selon cette technique, les femmes normales

excréteraient moins de 50 U.-C. par litre d'urine : 40 U.-C. représentant habituellement le taux supérieur (Lévy-Simpson, de Frémery et A. Macbeth). Pour Von Szathmary, l'excrétion d'hormone mâle, chez la femme normale, oscille entre 10 et 20 U.-C. par litre. Cet auteur a trouvé, au cours d'une récidive d'arrhénoblastome, jusqu'à 25 U.-C. d'une substance active sur la crête du chapon : il y avait donc augmentation de l'excrétion de l'hormone mâle.

Spielman signale dans son observation l'absence de corps œstrogènes, Von Szathmary également, « mais dans le cas de ce dernier auteur il y eut une contre-expérience, car un mois après l'ablation de la tumeur, alors que les règles venaient de réapparaître, les urines contenaient 130 U.-C. d'hormones folliculaires par litre (Varangot).

Voici ce que M. le Professeur Schockaert, de l'Université de Louvain, a bien voulu nous communiquer (ces résultats complètent l'observation qu'il a fait paraître dans *Bruxelles médical* et que nous avons reproduite précédemment (obs. IX) :

« Deux jours avant la laparotomie que j'ai exécutée chez Mlle H..., dans le but de lui enlever l'arrhénoblastome diagnostiqué cliniquement avant l'intervention, j'ai fait doser l'excrétion des substances œstrogènes et des substances androgènes au Laboratoire de recherches de la firme Organon, à Oss, en Hollande, et j'ai fait refaire un dosage analogue six mois après l'intervention, notamment au moment où je faisais la communication qui a paru dans *Bruxelles médical*.

Avant l'intervention, cette personne excrétaient moins de 50 U.-C. de substances androgènes et entre 50 et 100 unités de substances œstrogènes, d'après la méthode employée. Six mois après l'extirpation chirurgicale de la tumeur, l'excrétion était identique pour les substances androgènes, notamment 50 U.-C. par litre (soit même un peu plus qu'avant l'intervention, puisque avant celle-ci il y avait moins de 50 unités). Par contre, les substances œstrogènes avaient augmenté, puisque, après l'intervention il y avait 300 unités contre 100,

ce qui doit être considéré comme entrant dans les limites normales. »

Nous remercions respectueusement encore une fois M. le Professeur Schockaert d'avoir bien voulu nous communiquer ces résultats avant leur publication.

Que faut-il retenir de ces quelques chiffres ? D'abord et surtout qu'ils ne sont pas assez nombreux pour nous amener à des conclusions de quelque valeur : ces épreuves de laboratoire ont été négligées par la majorité des auteurs. En second lieu, nous voyons que si le taux des substances androgènes diminue après ablation de la tumeur dans le cas de Von Szathmary, il est identique ou même légèrement augmenté dans celui de Schockaert. Par contre, dans les deux cas, la quantité de substances œstrogènes contenues dans l'urine augmente dans de sérieuses proportions (de 0 à 130 unités dans le premier cas, de 100 à 300 unités dans le second). Si l'on admet, en dépit de ces quelques résultats, qui, malgré tout, sont peu concluants, que l'arrhénoblastome est le siège de production et d'excrétion d'une hormone mâle, voici comment il est possible de comprendre le processus de la masculinisation : la gonado-stimuline préhypophysaire n'est pas une hormone spécifique. Son gonadotropisme est indifférent et peut aussi bien exciter l'activité fonctionnelle de l'ovaire (œstrus) que celle du testicule (activité sécrétante des cellules de Leydig). L'on admet, d'autre part, que ses effets sur la glande sexuelle normale sont freinés par un excès d'hormones sexuelles secondaires : testostérone pour la femme, folliculine pour l'homme (loi d'équilibre gonado-préhypophysaire de Lipschütz, Moore et Hisaw).

En conséquence, chez la femme à l'état normal, la gonado-stimuline, en même temps qu'elle provoque la maturation des follicules de de Graaf, excite en permanence ces vestiges cellulaires mâles qui existent, en dehors de toute circonstance pathologique, dans la région hilaire de l'ovaire; il en résulte, de la part de ceux-ci, la mise en circulation de substances androgènes, mais dont le taux (inférieur à

40 U.-C.) est incapable de contrarier les relations physiologiques hypophyso-ovariennes. Mais si cette petite glande mâle vient à proliférer, elle libérera des quantités d'hormones mâles suffisantes cette fois à produire un effet déprimeur sur la préhypophyse. Le taux sanguin de gonado-stimuline baisse en conséquence et devient tout à fait insuffisant « pour amener à maturité les follicules ovariens, mais suffisant pour exciter la glande mâle. L'hypophyse s'est masculinisée. Un pareil mécanisme explique pourquoi l'autre ovaire, l'ovaire sain, reste silencieux et se montre atrophié au cours des interventions. C'est que cet ovaire sain était au repos. Cette conception est confirmée par les suites opératoires : après ablation de la tumeur, l'ovaire restant retrouve ses fonctions, un follicule se développe et la menstruation se rétablit. Il est donc permis de dire que l'hormone mâle, sécrétée par la tumeur, met l'ovaire sain au repos, supprime les sources de la folliculine, et interrompt le cycle génital. Elle agit alors sur les récepteurs féminins, qui sont sensibles à son action : le clitoris, le larynx, le système pileux » (P. Brocq).

Nous avons vu au chapitre précédent qu'un petit nombre d'arrhénoblastomes, de structure un peu spéciale, n'étaient pas autre chose que des adénomes développés aux dépens d'inclusions cortico-surrénales aberrantes. Semblable hypothèse est basée : d'une part, sur la similitude d'aspect des éléments cytologiques, et, d'autre part, sur ce fait que le virilisme consécutif aux tumeurs de la cortico-surrénale est une constatation clinique bien établie. La production de substances androgènes par ces cortico-surrénalomes est démontrée par Lévy-Simpson, de Frémery et Allison Macbeth, qui rapportent les résultats des épreuves de laboratoires pratiquées chez 7 femmes abritant cette tumeur : 4 d'entre elles présentaient dans leurs urines un taux de substances androgènes supérieur à 50 U.-C. « Mason, Myers et Kendall ont extrait de la surrénale une substance ayant l'action physiologique de la cortine et qui, par une oxydation ménagée,

se transforme en un corps qui est une cétone et qui, sur la crête du chapon, s'est montré quatre fois moins actif que l'androstérone. Peut-être peut-il se produire de semblables transformations dans le parenchyme tumoral et le virilisme interrénal serait-il dû ainsi à une hyperproduction d'hormones masculinisantes. » (Varangot.)

CHAPITRE VII

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Nous avons déjà étudié les suites postopératoires immédiates de l'arrhénoblastome. Dans la majorité des cas, nous avons pu constater la régression presque complète du syndrome virilisme avec, toutefois, persistance quasi constante d'une légère hypertrophie clitoridienne et d'un abaissement du timbre de la voix reconnaissant pour origine le développement excessif d'une charpente laryngée peu malléable. Reste à fixer la destinée lointaine de nos malades. Cela n'est pas commode : d'abord parce que les premiers cas opérés le furent il n'y a pas beaucoup plus de dix ans, et en second lieu, il faut bien en convenir, parce que la plupart des malades améliorées ou guéries ne reviennent pas se faire examiner.

D'une façon générale, les arrhénoblastomes sont considérés par la majorité des auteurs comme des tumeurs bénignes; cependant, histologiquement, comme nous l'avons vu, la plupart des coupes revêtent un aspect sarcomateux ou carcinomateux; il y a là un paradoxe que l'observation d'Hitzanidès met particulièrement bien en évidence : l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire avait été pratiqué à Athènes et à Paris; dans la première de ces capitales, on avait porté le diagnostic de « tumeur carcino-sarcomateuse avec parties polykystiques »; dans la seconde, celui de « sarcome globo-cellulaire avec zones nécrotiques ». Impressionné par ces examens, laissant prévoir la malignité de la tumeur, Hitzanidès conseille un traitement radiothérapique pour éviter la récurrence. Ce traitement n'a pas été poussé bien loin, puisque, un an et demi après son appli-

cation, les règles font leur réapparition. Hitzanidès revoit sa malade six ans après l'opération, elle est en excellent état, régulièrement réglée et pensant bientôt se marier.

Peu de malades ont été suivies aussi longtemps : cependant, celle de Sedlacker, après avoir présenté une grossesse, était indemne de récurrence également au bout de six ans. Celle de Neumann est revenue quatre ans après l'intervention; elle aussi, entre temps, a fait une grossesse normale; elle ne revient en clinique que pour accoucher une seconde fois. Enfin, sur l'ensemble des observations publiées jusqu'à ce jour, 6 autres femmes furent revues en bonne santé deux ans après l'opération. Il n'en est, hélas ! pas toujours ainsi : la malade de E. Noriss mourut de métastases, métastases déjà constituées lors de la première consultation, si bien que la plupart des glandes endocrines étant infiltrées par le néoplasme, le tableau clinique, polyglandulaire, était très confus et le diagnostic de tumeur masculinisante de l'ovaire lorsque la mort survient, elle est le résultat de récurrences post-opératoires : ce fut le cas pour la malade de Von Szathmary, ne fut qu'un diagnostic d'autopsie. Mais, le plus souvent, chez laquelle la radiothérapie se révéla incapable de lutter contre les métastases; même évolution fatale après un retour de règles pendant trois mois dans l'observation de Novak et Long; même dénouement enfin chez deux malades de Meyer.

Lorsque le néoplasme a essaimé dans l'organisme, on assiste fréquemment, après l'amélioration fonctionnelle et morphologique postopératoire, à un retour des signes du virilisme: cela n'est pas un fait constant : dans la statistique de Varangot, sur 31 observations d'arrhénoblastomes, 4 parmi ceux-ci se comportèrent comme des tumeurs malignes, mais 2 d'entre eux seulement, après récurrence, présentèrent à nouveau des signes de masculinisation.

C'est ce qui a dû se passer, pensons-nous, chez la malade de M. le Professeur Jeanneney : la disparition subite des règles et l'apparition des premiers signes d'hirsutisme quatre

ans avant la première opération signent l'existence d'une tumeur déjà ancienne au moment de l'intervention; après celle-ci, on assiste à la guérison de l'hirsutisme, mais à une diminution seulement du nombre des crises génitales, qui réapparaissent avec toute leur intensité trois ans après. A cette époque-là, nouvelle intervention et ablation d'une seconde tumeur du côté opposé : disparition des crises génitales, mais pour deux mois seulement. A ce tableau, enfin, on voit se surajouter à la longue celui d'un hyper-surrénalisme indéniable. Une lombotomie exploratrice n'a rien révélé cependant d'anormal au niveau de la surrénale gauche incriminée à cause de quelques signes radiologiques suspects. En définitive, actuellement, cinq ans après la première intervention, la malade est encore en vie et présente toujours les mêmes troubles psychiques, les mêmes signes de virilisme avec toutefois un hirsutisme léger. Pour que semblables symptômes persistent après les deux interventions, il faut manifestement que la tumeur ait essaimé quelque part dans l'organisme; quant aux troubles surrénaux tardifs, ils doivent être, puisque les surrénales sont intactes, le résultat d'une action synergique des deux appareils glandulaires, la tumeur d'origine ovarienne étant capable de produire, à distance, l'hyperfonctionnement de la surrénale.

En résumé : Rien cliniquement ne peut laisser prévoir l'évolution lointaine de l'affection qui nous occupe. Tout ce que l'on peut dire, c'est que les statistiques plaident plutôt en faveur de son caractère bénin, les métastases postopératoires n'étant pas fréquentes. L'examen histologique, lorsqu'il montre un aspect franchement sarcomateux et des lésions nécrotiques au sein de la tumeur, devrait faire craindre une évolution défavorable.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC

Nous savons maintenant que l'apparition, chez une femme jeune, en pleine activité génitale et jusque-là normale, d'un syndrome de virilisme accompagné d'hirsutisme, doit éveiller l'idée de la présence chez celle-ci d'une tumeur masculinisante de l'ovaire; on s'efforcera alors de préciser le diagnostic par la mise en évidence de cette tumeur : si les moyens simples d'investigation clinique (inspection, palpation, toucher vaginal ou rectal) restent sans résultat, on aura le devoir de pratiquer un examen gynécologique sous anesthésie générale qui permettra, en relâchant les muscles pelvi-périnéaux, de procéder à un inventaire soigneux du petit bassin.

La tumeur découverte, la laparotomie s'impose, et l'examen anatomo-pathologique ayant permis d'éliminer les tumeurs banales de l'ovaire (kystes dermoïdes ou mucoïdes), la constatation sur les coupes d'une tumeur atypique (souvent sarco-carcinomateuse) autorisera le diagnostic d'arrhénoblastome qui, de toute façon, ne sera définitivement confirmé que par la régression progressive de l'hirsutisme et du virilisme dans les semaines qui suivent l'intervention.

L'application de ces données fondamentales permettra d'éliminer :

I. — *L'hermaphrodisme vrai et le pseudo-hermaphrodisme.*

Ce sont des états congénitaux. Dans l'enfance, il a été impossible de distinguer par l'examen des organes génitaux de ces hermaphrodites s'il s'agissait d'une fillette présentant de l'atrésie vulvo-vaginale et de l'hypertrophie du clitoris, ou d'un garçonnet cryptorchide et hypospade. L'hermaphrodite est donc déjà passé par un état d'ambiguïté sexuelle très marqué.

II. — *Le virilisme avec hirsutisme sans tumeur de l'ovaire.*

a) LE VIRILISME DU CORTICO-SURRÉNALOME.

Cette question est étudiée en détail dans la thèse de notre camarade, le Docteur G. Houel : *Les formes cliniques du cortico-surrénalome*. A vrai dire, le syndrome de masculinisation donné dans certains cas par l'hypernéphrome est bien difficile à différencier de celui donné par l'arrhénoblastome. Les signes que l'on en donne ne sont pas très démonstratifs :

- apparition fréquente du tableau avant l'âge de 16 ans;
- hypertrichose plus généralisée donnant plus spécialement l'hirsutisme;
- augmentation de la force musculaire suivie bientôt d'asthénie;
- légère augmentation du métabolisme de base;
- hypertension artérielle; polyglobulie; dermatoglyphisme; hypercholestérolémie; épreuve d'hyperglycémie provoquée pathologique;
- augmentation dans le sang du taux du sodium, du potassium et du glutathion réduit.

Parmi ces signes, certains traduisent l'hyperfonctionnement du cortex, d'autres l'hyperfonctionnement réactionnel de la médullaire, qui peut être comprimée par la corticale.

On s'efforcera de mettre en évidence la tumeur par un examen approfondi de la fosse lombaire, par des examens radiographiques multiples : urosélectan, pyélographie, injection d'air dans l'espace périrénal. Certains ont même pratiqué la lombotomie exploratrice.

b) LE VIRILISME BASOPHILIEN.

« L'hypertrichose pouvant aller jusqu'à l'hirsutisme se rencontre dans certaines lésions de l'hypophyse antérieure, en particulier dans l'adénome basophile, lésion anatomique

habituellement observée dans le syndrome de Cushing. Il se produit secondairement une atrophie progressive des organes génitaux, avec aménorrhée et frigidité; mais on n'observe dans ces cas aucune inversion sexuelle. » (Douay.) Hypertrichose, aménorrhée et frigidité ont été précédées par l'apparition d'une obésité tronquale et céphalique caractéristique avec face lunaire, de vergetures bleuâtres sur le bas-ventre et la partie supéro-externe des cuisses, de migraines et de troubles visuels fréquents. On note aussi fréquemment de l'hypertension, de l'ostéoporose avec hypercalciurie, de la cyphose, de la glycosurie, de la polyglobulie et une tendance aux ecchymoses.

L'examen radiographique de la selle turcique peut la trouver modifiée; si elle ne l'est pas, c'est un signe de faible valeur diagnostique, car il existe nombre d'adénomes basophiles suffisamment réduits pour ne point donner de modification de son image.

Ces deux tableaux cliniques ne sont pas nettement tranchés. De nombreux types de transition peuvent exister, et la confusion de l'adénome basophile avec le cortico-surrénalome peut être inévitable, surtout si l'on accepte cette théorie que l'adénome basophile peut produire l'hyperplasie de la cortico-surrénale (Cushing, 1932) ou que l'hyperplasie de la cortico-surrénale peut amener l'augmentation des éléments basophiles de la pituitaire (Lévy-Simpson, 1934).

c) LA MÉNOPAUSE.

La décroissance progressive des caractères féminins qui suit la ménopause est bien connue, même quand celle-ci est associée à l'hypertrichose. De tels symptômes à cette période de la vie, à moins de la constatation d'une tumeur pelvienne palpable, ne seront jamais considérés comme signes d'arrhénoblastome.

III. — *Le virilisme avec hirsutisme accompagné d'une tumeur de l'ovaire.*

Ou bien il s'agit d'une simple coïncidence : le syndrome de masculinisation coexiste avec une tumeur de l'ovaire banale (kyste dermoïde ou mucoïde). L'examen histo-pathologique en donnera la preuve, mais surtout le syndrome ne régresse pas après l'ablation de la tumeur. Le virilisme était alors sous la dépendance d'une hyperplasie cortico-surrénale.

Ou bien il s'agit, plus rarement encore, d'un *lutéinome*. « Mais il n'est nullement prouvé que l'hormone lutéinique ait une action masculinisante. Jamais on n'a remarqué chez les femmes traitées par la progestine de signes de masculinisation, et cela même après des injections de fortes doses, longtemps prolongées. » (Varangot.) Aussi l'existence de cette tumeur est-elle mise en doute par quelques auteurs, qui considèrent les cellules de ces prétendus lutéinomes comme des cellules du cortex surrénal plutôt que comme des cellules lutéiniques authentiques.

Il est enfin un groupe de tumeurs de l'ovaire qui se rapproche beaucoup de celui qui nous occupe : d'une part, à cause de la structure histologique qu'affectent ces néoplasmes, et, d'autre part, à cause de l'allure du tableau clinique qu'engendrent parfois ces tumeurs : nous voulons parler du *séminome de l'ovaire*. Une telle confusion, si elle peut très facilement être évitée, n'en demeure pas moins possible si l'on songe que arrhénoblastome et séminome reconnaissent tous deux, du point de vue pathogénique, une origine cellulaire commune : les cordons médullaires de la glande génitale à son stade indifférencié. A vrai dire, c'est surtout l'examen histo-pathologique qui sera susceptible de jeter quelque confusion dans l'établissement d'un diagnostic chancelant. Les répercussions somatiques de l'activité fonctionnelle du séminome, si elles existent, sont bien loin de se confondre avec celles de l'arrhénoblastome. Clairefond, dans sa thèse, a réuni 45 observations de séminomes de l'ovaire. Sur les

45 femmes en cause, 37 étaient restées absolument normales, 5 seulement (dont la malade du Docteur Blanchot, qui faisait l'objet de ce travail), présentaient une hypoplasie génitale : utérus réduit à une simple ébauche; ovaire du côté opposé souvent atrophié; ou bien aplasie des organes génitaux externes, coïncidant avec un retard dans l'apparition des caractères sexuels secondaires, poils pubiens et axillaires peu nombreux, seins peu développés, clitoris rudimentaire, bassin étroit : nous sommes loin de nos femmes à barbe, à musculature d'athlète et à clitoris péniforme. Clairefond ajoute : « Les caractères sexuels secondaires n'opèrent jamais, comme dans l'arrhénoblastome, une différenciation vers le type mâle; on peut les trouver, dans certains cas, comme chez notre malade, arrêtés dans leur développement; mais l'hypoplasie génitale interne peut être incriminée, jointe à une action frénatrice du séminome, sur le fonctionnement ovarien. » Enfin, les trois dernières malades portaient un séminome greffé sur un ovo-testis ectopique; ces femmes se présentaient plus ou moins avec un habitus de pseudo-hermaphrodites; cependant, il n'y avait pas d'hirsutisme, pas d'hypertrophie du clitoris, sauf chez la dernière, qui, par contre, était dépourvue d'utérus. Il s'agissait donc de malformations congénitales incontestables, le séminome n'étant plus alors que la complication de l'une d'elles : l'ovo-testis.

L'architecture histologique de ces tumeurs n'est que l'aboutissant de la transformation épithéliomateuse d'un adénome testiculaire : d'où cet aspect le plus souvent en nappe diffuse. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on observera dans cette masse diffuse des cavités tubuliformes ou ramifiées. Quoi qu'il en soit, on ne trouve pas cet élément, qui ne manque jamais dans l'arrhénoblastome, la grosse cellule claire à lipoides biréfringents.

Mais, il faut bien le dire, on ne peut s'empêcher de faire un rapprochement histologique et parfois clinique entre les deux tumeurs.

CHAPITRE IX

TRAITEMENT

L'ablation chirurgicale de la tumeur est le moyen thérapeutique habituellement employé. C'est une opération simple, car pendant fort longtemps le néoplasme demeure localisé à un seul ovaire et ne contracte généralement pas d'adhérences avec les organes du petit bassin. L'ovaire malade doit donc, si c'est possible, être enlevé sans que l'on ait à toucher aux organes pelviens. On aura recours, soit à la simple *ovariectomie*, soit à l'*annexectomie*, la tumeur étant, dans ce cas, enlevée avec la trompe correspondante. Plus rarement on sera contraint de pratiquer une hystérectomie lorsque des lésions utérines ou annexielles surajoutées commandent cette intervention : il est recommandé alors de s'adresser à la greffe ovarienne, si l'on veut obtenir une féminisation appréciable.

Dans la majorité des observations reproduites, les suites opératoires sont simples. L'intervention ne semble pas revêtir de caractères de gravité plus grands que ceux de la banale appendicectomie à froid.

L'arrhénoblastome est très sensible à la radiothérapie (Edgar Norris), et les radiations peuvent être très utiles dans le traitement postopératoire, lorsque le chirurgien aura constaté la formation de métastases ou bien lorsque, plus tard, après une longue période d'amélioration, les signes de masculinisation se manifestent à nouveau.

Les caractères de malignité que l'on rencontre à l'examen histologique de la pièce opératoire ne sont pas une indication à la röntgenthérapie complémentaire, lorsque la tumeur était, par ailleurs, à l'abri de toute suspicion. Une telle pra-

tique retarde ou peut même s'opposer complètement au retour des caractères féminins, qui est de règle après l'intervention. C'est pour éviter cette castration physiologique malencontreuse que les rayons ne sont pas non plus utilisés avant l'opération ou avant la démonstration certaine de métastase.

Lorsque la radiothérapie a trouvé son indication, on doit s'en servir à des doses maxima, car des rayons faiblement pénétrants peuvent avoir un effet stimulant sur le néoplasme (Norris).

CONCLUSIONS

I. — Si l'on considère la grande variété des tumeurs de l'ovaire, on s'aperçoit qu'il en est seulement deux types qui semblent s'associer régulièrement à des manifestations hormonales; ce sont le carcinome des cellules de la granulosa et l'*arrhénoblastome*, dont l'étude fait l'objet de ce travail.

II. — Les publications médicales du monde entier en comprennent moins de 40 cas authentiques, parmi lesquels un seul est français (obs. V). Des arguments cliniques et anatomo-pathologiques nous permettent rétrospectivement d'en créer un second à partir d'une observation bordelaise (obs. X),

III. — La triade symptomatique : *virilisme* (déféminisation + masculinisation), survenant chez une femme en pleine activité génitale et jusqu'à là normalement constituée, *présence d'une tumeur de l'ovaire* et *régression du virilisme après l'ablation de cette tumeur*, permet d'affirmer le diagnostic d'*arrhénoblastome*.

IV. — A des caractères cliniques nets et précis s'oppose un aspect histologique très atypique. Le diagnostic d'*arrhénoblastome* ne peut être posé par le seul examen histologique de la tumeur, si l'on n'a pas connaissance des signes cliniques qui l'accompagnaient : l'*arrhénoblastome* est un syndrome *anatomo-clinique*.

Il s'agit, le plus souvent, d'une tumeur histologiquement maligne, dont la structure morphologique correspond plus ou moins à certaines ou à toutes les structures que l'on peut trouver, à son stade d'indifférenciation, dans la glande génitale. La présence d'éléments cytologiques, très voisins des cellules interstitielles du testicule, confère cependant à la tumeur un caractère « mâle ».

Un nombre très restreint d'*arrhénoblastomes* (5 sur 36) présente cependant une structure histologique toute différente, structure que l'on croit pouvoir rapprocher de celle d'un adénome de la cortico-surrénale.

V. — Pathogéniquement, il s'agirait, dans ce dernier cas, de l'hyperplasie secondaire d'inclusions aberrantes intra-ovariennes de la cortico-surrénale. Dans les autres cas, de beaucoup les plus nombreux, l'arrhénoblastome ne serait que le résultat du développement anormal des reliquats embryonnaires de la première poussée de l'épithélium germinatif à signification « mâle », normalement réduits à quelques boyaux cellulaires atrophiques au sein du *rete-ovarii*.

VI. — La masculinisation est le résultat de l'augmentation du taux dans le sang d'une *substance androgène* existant toutefois à l'état normal chez la femme, mais à un taux inefficace. Cette substance androgène est difficile à mettre en évidence par les procédés modernes de dosage. Cet excès d'hormones hétéro-sexuelles, par un mécanisme frénateur au niveau du centre gonado-stimulant de l'antéhypophyse, s'oppose à la maturation des follicules de de Graaf (loi de Lipschütz); il en résulte une baisse du taux de la folliculinémie, avec toutes ses conséquences (déféminisation). D'autre part, des récepteurs féminins à l'hormone mâle : système pileux, larynx, clitoris, répondent aux incitations de cet excès de substances androgènes par leur développement inaccoutumé (masculinisation).

VII. — Si, dans la plupart des cas, l'arrhénoblastome se présente, histologiquement, comme une tumeur maligne (aspect carcino-sarcomateux fréquent), l'évolution clinique, en dépit de toutes les prévisions anatomo-pathologiques, est, dans la majorité des observations, des plus favorables : parce que, d'une part, l'évolution préopératoire sans indices de généralisation ou de cachexie néoplasique est fort longue; en second lieu parce que le grand nombre des cas revus longtemps après l'intervention (4 à 7 ans), sans signes de récurrence, permet de supposer que, dans ces cas, la guérison est définitive. Il n'en reste pas moins vrai qu'un certain nombre de tumeurs masculinisantes de l'ovaire a déjà fait des métastases au moment de l'intervention, et que quelques femmes

opérées ont présenté par la suite des signes de récidence manifeste (remasculinisation après reféminisation postopératoire).

VIII. — La constatation d'une tumeur de l'ovaire et la régression du virilisme après l'ablation de cette tumeur permettent, à *coup sûr*, d'éliminer les deux autres grandes causes de virilisme secondaire chez la femme pubère : *le cortico-surrénalome* et *l'adénome basophile de l'hypophyse* (syndrome de Cushing), qui de plus ont des signes qui leur sont propres; à l'exclusion d'une constatation anatomo-clinique suggestive (radiologique en particulier), ces signes sont toutefois insuffisants pour caractériser ces deux affections d'une façon absolue. Nous ne parlons pas du *syndrome d'Achard et Thiers* — diabète des femmes à barbe — qui peut être considéré comme un syndrome de Cushing incomplet.

IX. — Le seul traitement de l'arrhénoblastome non compliqué est l'ablation-chirurgicale de la tumeur par simple ovariectomie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

R. DAMADE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 8 juillet 1939.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.



BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (G.) et THIERS (J.). — *Bull. de l'Acad. de méd. de Paris*, 86, 51, 1921.
- AHUMADA, SAMMARTINO, CALATONI. — Arrhénoblastoma del ovario. Resultado a distancia. *Bol. de la Soc. Obst. y Gin.*, Buenos Aires, 1936, 15, 488.
- ALLEN (E.). — Sex and Internal Secretions, Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1932.
- AQUINO (J.-T.). — Genèse des caractères sexuels secondaires no pseudo-hermaphroditismo. *Rev. Obst. e Gyn.*, Sao-Paulo, 5, 1936.
- BALDWIN (L. G.), GAFFORD (J. A.). — Arrhénoblastoma case report. *Endocrinology*, 20, 1936.
- BEHREND (M.) et LEVINE (S.). — Arrhénoblastoma of the ovary. *Arch. Surg.*, 1936, 33, 392.
- BELL (W. B.), BLAIR-BELL (W.). — *Liverpool Med. Chir. Journ.*, 35, 272, 1915.
- BELL (W. B.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 8, 77, 1915.
- BENECKE (E.). — *Causing virilism. Med. Welt*, 11, 1345.
- *Virchows Arch. f. path. anat.*, 294, 1934.
- BERGSTRAND (H.). — *Acta obst. et gynec. Scandinav.*, 1934.
- BERNER (O.). — *Verhandl. d. deutsch. path. gesellsch.*, 25, 324, 1930.
- *Norsk mag. f. Laegevidensk.*, 91, nov. 1930.
- *Norsk mag. f. Laegevidensk.*, 91, nov. 1930.
- BLAND (J.), BROOK-GOLDSTEIN (R.). — *Pituitary basophilism. Surg. Gyn. and Obst.*, 65, 1937.
- BROCQ (P.). — Tumeurs masculinisantes de l'ovaire. *Mem. Acad. Chirg.*, 65, janv. 1939.
- BROSTER (L. R.). — The adrenogenital syndrom. *Lancet*, 1934, vol. 236, p. 830.

- BROSTER (L. R.) and WINES (H. W.). — The adrenal Cortex. A Surgical and Pathological Study H. K. Lewis and Co, London, 1933.
- BULLOCH (W.) and SEQUEIRA (J. H.). — On the relation of the suprarenal capsules to the sexual organs. *Trans. Path. Soc. London*, 1905, vol. 56, p. 189.
- BÜTNER (A.). — Ueber Eieresockergeschwülste mit Vermännlichung. *Virchow's Archiv.*, 287, 1932.
- CHEVASSU (M.). — Les tumeurs du testicule, Paris, 1936.
- CLAIREFOND (R.). — Contribution à l'étude du séminome de l'ovaire. Thèse Bordeaux, 1938.
- CREW (F. A. E.). — *Proc. Roy. Soc. London*, 95, 1923.
- CROOK (A. C.). — *Journ. Path. et Bact.*, 41, 339, 1935.
- CUSHING (H.). — Basophil adenoma of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopkins*, 50, 1932.
- DERICHSWEILER (H.). — Geschlechtsumkehr durch das arrhénoblastom. *Zentr. für Gyn.*, 15, 1934.
- DOUAY (E.). — *Bull. Soc. Gyn. et Obst. de Paris*, janv. 1938.
- EERLAND (L. D.). — *Nederl. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.*, 36, 131, 1933.
- ESCOBAR-PIRES (G.). — Arrhénoblastoma do ovario (tumor masculinante). *Rev. de Gyn. e d'Obst.*, 1^{er} avril 1938.
- EWING (J.). — *Néoplastic diseases*, 3^e éd., Philadelphie, 1928.
- FISCHEL (A.). — Compendio de embriologia humana.
— *Zeits. f. d. ges. Anat.*, 92, 1930.
- FELICISSIMO (Paula Xavier) et de ABREU JUNQUEIRA. — Sobre um caso de arrhénoblastoma do ovario e gravidez topica simultanea. Virilisação da gestante e do feto feminino. *Rev. de Gyn. e d'Obst.*, 1^{er} mars 1938.
- FODERL (V.). — Zur Kenntnis des Arrhénoblastoms. *Resumo da Rev. Gyn. e d'Obst.*, Rio, t. II, n° 4, 1937.
— Virilism zu mädchen mit arrhenoblastoma. *Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynäk.*, 106, 1937.
- GEIST (S. H.). — The histogenesis of certain ovarian tumors and their biologic effects, *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 30, 1935.

- GENTIL (F.). — Sur seize cas de séminome. *Arch. Ital. Cir.*, XLII, 1936.
- GLASER (E.) et HAEMPEL (O.). — Hormonal action of virilizing tumor (arrhenoblastoma). *Klin. Wochenschr.*, 46, 888, juin 1937.
- GNASSI (A. M.). — Multiple arrhenoblastoma. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 31, 1936.
- HALBAN (J.). — Zur Frage der Geschlechtercharaktere. *Arch. für Gyn.*, 130, 1927.
- *Wien. Klin. Wochenschr.*, 38, 475, 1925.
- HAMBETT (G. W. D.). — *Anat. Record*, 61, 273, 1935.
- HITZANIDES. — Rapport Douay. *Bull. de la Soc. de gyn. et d'obst. de Paris*, janv. 1938.
- HOZ (R.), MARTINEZ (de). — Sobre alguns tumores del ovario a funcion hormonal. *Rev. Med. Quim. de path. fem.*, 4, 1933.
- JEANNENEY et LE CALVEZ. — Du virilisme. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1938.
- KALK (H.). — Zur Frage der Beziehung Zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. *Deut. Med. Wochenschr.*, 1934, B. 60, S. 893.
- KINOSHITA (J.). — *Jap. Journ. Exper. Med.*, 15, 49, 1937.
- KLAFTEN (E.). — *Arch. f. Gynäk.*, 150, 1932.
- KLEINE (H. O.). — Die Morphologische und hormonal funktionelle Sonderstellung der tubularen ovarialblastome (arrhenoblastoma). *Arch. für Gynäk.*, 157, 1934.
- KLEISTMANN. — Virilisme et hirsutisme dus à un arrhénoblastome. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1936.
- KREDIET (G.). — *Tijdschr. v. diergeneesk.*, 58, sept. 1931.
- KROCK (F.). — In discussion of paper by Novak and Long. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 101, 1933.
- LÉVY-SIMPSON (S.), DE FRÉMEY (P.) et MACBETH (Alison). — The presence of an excess of « Mâle » Hormone in virilism and pseud hermaphroditism. *Endocrinology*, 20 mars 1936.
- LILLIE (F. R.). — *Science*, 43, 611, 1916.
- LORDY CARMO. — Estudo histológico de um caso de hermaphroditismo glandular em que a parte testicular é representada por um seminoma. *Ann. Fac. Med.*, Sao-Paulo, 5, 1930.

- LORDY CARMO. — Em torno dos gonocytos e genese das gonadas.
Rev. Obst. e Gyn., Sao-Paulo, 1, 1935.
- LUSUY. — *Mém. de l'Acad. de chir.*, 11 janv. 1939.
- MAC LESTER (J. B.). — Arrhénoblastoma. A special type of teratoma. Report of a case. *Arch. Int. Med.*, 1936, 57.
- MARANON (G.). — L'évolution de la sexualité et les états intersexuels.
Gallimard, édit., Paris, 1931.
- MARTINS (T.). — Glandulas sexuaes e hypophyse anterior. Comp.
Ed. Nacional, Sao-Paulo, 1936.
- MATHIAS (E.). — Bericht über operativ entfernts arrhenoblastoma mit
später schwangerschaft; gleichzeitig ein Betrage zur Lehre
von den hormonalaktiven. *Zentr. für Gynäk.*, 8, 1933.
- MAXWELL (A. F.). — *West. J. Surg.*, 45, 1937.
- MEYER (R.). — Beitrage zur Frage der Funktion von Tumoren der
Ovarien insbesondere solcher, die zur Entweiblichen und
zur vermännlichung führen. *Zentr. Gyn.*, 54, 1930.
- Ueber der Art der zu Vermännlichung führenden, Ovarial-
tumoren. *Zeit. f. Geburtsh. u. Gyn.*, 1930, B. 98, S. 149.
- Ovarialtumoren und Geschlechtlichkeit. *Klin. Wochenschr.*,
1930, B. 9, S. 2237.
- Pathology of some special ovarian tumors and their relation
to sex characteristics. *Amer. Journ. Gyn.*, 1931, 22.
- Tubulare (testiculare) und solide Formen des Andreioblas-
tom ovarii. *Zentr. für Gyn.*, 42, 1931.
- Ueber Gewebliche Anomalien und ihre Beziehung zu einigen
geschwülsten der Ovarien. *Arch. f. Gyn.*, 1931, 145.
- *Virchow's Arch. f. Path. anat.*, 287, 1932.
- MILLER (J. R.). — Testicular tubular adenoma. *Amer. J. Obst. Gyn.*,
34, 1937.
- MOOTS (G. W.). — *Amer. Journ. Obst. and Gyn.*, 1, 864, 1921.
- MORELLE (J.) et SOLE (H.). — L'examen radiologique dans la patho-
logie des glandes endocrines. *Journ. de radio et d'électrol.*,
1935, vol. 19.
- NEUMANN (H. O.). — Das tubuläre Adenom des Ovariums und seine
Beziehungen zum Hermaphroditismus verus. *Arch. f. Gyn.*,
1925, 126.
- *Deut. Med. Wochenschr.*, 57, 1931

- NORRIS (M. D.). — A malignant ovarian tumor associated with endocrinological effects. *The Amer. Journ. of Cancer*, janv. 1938.
- NOVAK (E.) et LONG (J. H.). — Ovarian tumors associated with secondary sex changes. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 101, 1933.
- NOVAK (E.) et GRAY (L. A.). — Clinical and pathologic differentiation of certain special ovarian tumors. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 31, 1936.
- PHELAN (G. W.). — A desfeminizing tumor. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 27, 1934.
- PICK (L.). — Ueber adenome der männlichen und weiblichen Keindrüse bei Hermaphroditismus verus und spurius. *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1903, 502.
- POLITZER (G.). — *Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 100, 1933.
- POPOFF (N.). — Testicular adenoma of ovary. *Arch. of Pathol.*, 9, 1930.
- PRESTINI (Oswaldo). — Tumores funcionantes del ovario. *Rev. Orol. Sc. Med.*, 14, 1937.
- QUEIROZ (V. Felix). — Syndroma genito-suprerenal. *Sao-Paulo Medico*, 5, 1933.
- RASMUSSEN (A. T.). — *Endocrinology*, 20, 1936.
- SCHICKELE (G.). — Adenoma tubulare ovarii (testiculare). *Beitr. z. Geb. und Gynäk.*, 1907, B. 11, S. 263.
- SCHILLER (W.). — Zur Frage Spezifität vermännlichenden Ovarialtumoren. *Arch. für Gyn.*, 160, 1935.
- Recent findings in solid ovarian tumors. *Journ. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 1936, 43, 1135.
- SCHOCKAERT (J. A.). — L'arrhénoblastome : note clinique et physiopathologique. Communication préliminaire. *Bruxelles médical*, févr. 1936.
- Les hormones sexuelles femelles. *Rev. Med. Louvain*, 1933, p. 273 et 294.
- Reponse of the male genital system of the immature domestic duck to injections of anterior pituitary substances. *Anat. Rec.*, 1931, 50.
- SCHOELLER (W.). — Die hormonale Steuerung des weiblichen Zyklus. *Deut. Med. Woch.*, 1934, 60.

- SEDLACZECK (E.). — Geheites Arrhenoblastom mit nachfolgender Schwangerschaft; gleichzeitig ein zur Lehre von den hormonal aktiven Keimdrüsengewachsen. *Arch. für Gyn.*, 153, 1933.
- SEDLIS (E.). — Geschlechtsumstimmung durch ovarial tumor (arrhenoblastoma). *Arch. für Gyn.*, 149, 1932.
- SEGUY (J.). — Le virilisme chez la femme pubère. *Gyn. et Obst.*, 3, 1936.
- SPIELMAN (F.). — Tubular adenoma (arrhenoblastoma) of the ovary. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 25, 1933.
- STRASSMANN (E.). — Geschlechtsumkehr durch Tumoren. *Zentr. für Gyn.*, 26, 1930.
- Vorführung einer Frau mit Erscheinungen von Vermännlichung durch Ovarialtumor und Wiederweiblichung durch operation. *Zeit. f. Geburtsch. u. Gyn.*, 1930, 98.
- TAYLOR (J. M.), WOLFERMANN (S.) et KROCK (F.). — Arrhenoblastoma of the ovary. *Surg. Gyn. and Obst.*, 56, 1933.
- VAN GOIDSENHOVEN (F.) et APPELMANS (R.) — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de l'hypertension paroxystique d'origine médullo-surrénale. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, 1934, 14.
- VARANGOT. — *Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris*, janv. 1938.
- Les tumeurs de la granulosa. *Journ. de chirurgie*, 51, mai 1938.
- VON SZATHMARY (Z.). — Ueber eine virilissende ovarialgeschwülst (arrhenoblastoma). *Arch. für Gyn.*, 157, 1934.
- WAGNER (G. A.). — Ueber Vermännlichung durch bestimmte ovarialtumoren. *Deut. Med. Wochenschr.*, 27, 1930.
- Die Geschlechts merkmale und ihre Beeinflussung durch tumoren. *Zentr. für Gyn.*, 98, 1930.



